

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik in Marburg
(Direktor: Prof. Dr. med. H. Hamelmann)

Morphologische Untersuchungen an Leber und Nieren nach Injektion hochmolekularen Dextrans im Tierversuch

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin

Dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Rainer Hoffmann
aus Flensburg

Marburg 1974

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik in Marburg
(Direktor: Prof. Dr. med. H. Hamelmann)

Morphologische Untersuchungen an Leber und Nieren nach Injektion hochmolekularen Dextrans im Tierversuch

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin

Dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Rainer Hoffmann
aus Flensburg

Marburg 1974



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg am: 21.12. 1974
Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches
Dekan: Prof. Dr. med. H. Oepen
Referent: Prof. Dr. med. K. Hupe
Correferent: Prof. Dr. med. H. Hamelmann

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I Einleitung und Literaturübersicht	1
II Voruntersuchungen	13
III Methode	16
IV Ergebnisse	19
A Nieren	
1. Ratten	
2. Mäuse	
B Leber	
1. Ratten	
2. Mäuse	
V Diskussion	24
VI Zusammenfassung	37
VII Bildanhang	39
VIII Literaturverzeichnis	47



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552302_0034

I EINLEITUNG UND LITERATURÜBERSICHT:

Plasmaersatzstoffe werden heute bei zunehmender Erweiterung der Indikationsstellung in der Volumenssubstitutionstherapie verwendet. Die theoretische Basis dafür legte OTT 1883 (133):

"Die Gefahr von Blutverlusten bis zu zwei Dritteln der Gesamtblutmenge liegt in dem dadurch bedingten Mißverhältnis zwischen der Gefäßweite und dem Gefäßinhalt; dieser Gefahr begegnet das zugeführte Flüssigkeitsvolumen, gleichgültig, ob die Flüssigkeit eiweiß- oder blutkörperchenhaltig ist oder nicht, wenn sie nur nicht direkt schädlich, sondern indifferent ist."

Dementsprechend erfolgte der Volumenersatz zunächst mit reinen Elektrolytlösungen: 1887 berichtete LANDERER (88) über die erste erfolgreiche Anwendung von Kochsalzinfusionen beim Menschen.

STARLING (152) entdeckte 1896 die Bedeutung des onkotischen Druckes und des Ionengehaltes des Plasmas für den Flüssigkeitsaustausch zwischen Intra- und Extravasalraum und damit für die Verweildauer von Flüssigkeiten im Gefäßsystem. Daraus ergab sich, daß ein Plasmaersatzstoff in seinen physikalisch-chemischen Eigenschaften weitgehend den Plasmaproteinen entsprechen mußte.

HOGAN (62) infundierte 1915 als ersten kolloidalen Plasmaexpander eine alkalische Gelatinelösung, die aber, da sie sich schlecht sterilisieren ließ und bei Zimmertemperatur nicht flüssig war, noch Verunreinigungen durch Tetanusbazillen, Anthraxsporen und feste Gelatinebestandteile enthielt.

Während des ersten Weltkrieges benutzte HURWITZ (70) die von BAYLISS (10, 11) entwickelte 'Gum Saline', Gummi arabicum in 6 %iger Kochsalzlösung. Wegen der Nebenwirkungen, einer Speicherung im RES und Veränderungen der Suspensionsstabilität des Blutes, konnten sich diese aber ebenfalls nicht durchsetzen.

Der zweite Weltkrieg machte erneut die dringende Notwendigkeit eines Plasmaersatzmittels deutlich, das billig, in unbegrenzter Menge hergestellt, anspruchslos deponiert und sofort eingesetzt werden konnte.

HECHT und WEESE (61) verwandten 1940 erstmals ein synthetisches Kolloid, eine hochpolymere kunstharzähnliche Substanz, das Polyvinylpyrrolidon (PVP), das unter dem Namen Periston in die Therapie eingeführt und während des Krieges in großen Mengen erfolgreich infundiert wurde. HÜSSELMANN (71) berichtete 1952 über Speicherungserscheinungen im RES nach Periston, bei denen sich Fremdkörperreaktionen und regressive Veränderungen noch nach zwei Jahren Latenzzeit morphologisch nachweisen ließen, lehnte jedoch eine dauernde Blockade des RES ab.

TRAENCKER (156) verglich 1953 die von ihm beobachtete Peristonspeicherungsnephrose mit solchen, die nach Infusionen mit hypertonen Rohrzuckerlösungen und nach Gelatine auftreten, warnte aber bereits vor zu großen Dosen von Periston.

Besonders HUEPERS Arbeiten (67, 68) über die Karzinogenität von makromolekularen Substanzen, in denen er Retikulumzellsarkome in den Retentionsgebieten beschrieb, führten dazu, daß PVP - obwohl diese Ergebnisse später nicht reproduziert werden konnten - heute kaum noch verwendet wird.

1943 arbeiteten GRÖNWALL und INGELMANN (49, 50) erstmals mit Dextran, einem hochmolekularen Polysaccharid mit Hauptketten aus α -1,6 gebundenen Glukosemolekülen und Verzweigungen durch α -1,3 und α -1,4 Brücken, das bei der Zuckerfabrikation durch Einwirkung von Bacterium Leuconostoc als Nebenprodukt anfällt.

Dextran kam als Plasmaersatzstoff in Betracht, da es aufgrund seiner Molekülgröße einen ausreichenden kolloidosmotischen Effekt garantierte und einerseits aus einfachen Glukosemolekülen aufgebaut ist, die als wichtiger Energielieferant im Körper ständig verstoffwechselt werden, andererseits die α -1,6 glykosidischen Bindungen durch die α -Amylase nicht spaltbar sind und somit eine längere Verweildauer im Organismus resultiert. Entscheidend für die klinische Anwendung war die partielle hydrolytische Spaltung des Rohdextrans zu einer Fraktion mit einem mittlerem Molekulargewicht von etwa 75.000. Dieses Präparat wurde als Macrodex zunächst in Schweden und später auch in Deutschland eingesetzt.

In den 50er Jahren wurden in kurzen Abständen neue Gelatinepräparate entwickelt, bei denen durch einen höheren Reinheitsgrad und eine Einstellung des Gelierpunktes unter 10°C die wesentlichen Nachteile der Gelatinelösung von HOGAN ausgeschaltet werden konnten:

1951 die Oxypolygelatine von CAMPBELL et al. (19) (Gelifundol),

1952 die modifizierte flüssige Gelatine von TOURTELOTTE (155) (Plasmagel, Physiogel) und

1962 die durch Harnstoffbrücken vernetzte Gelatine von SCHMIDT-THOMÉ, MAGER und SCHÖNE (143) (Haemaccel).

Die Löslichkeit der Gelatine wurde dabei durch einen stufenweisen Abbau und durch Vernetzung der Bruchstücke der

Moleküle zu Knäuelformen verbessert (115). Ebenfalls 1962 berichteten THOMPSON und WALTON (153) über die ersten Untersuchungen mit einer modifizierten Stärke, der Hydroxyäthylstärke, die nicht oder kaum durch die Serum-Amylase abgebaut werden kann.

Von diesen neuen Präparaten wurde besonders das Dextran relativ rasch in der Klinik in großen Mengen eingesetzt: THORSEN (154) berichtete 1949 über Erfahrungen mit etwa 20.000 Flaschen Dextran bei 5.000 Patienten und ARTZ et al. (8) 1955 über 4.000 Flaschen Dextran, die in 2.000 Fällen während des Koreakrieges infundiert wurden. Doch bald setzte eine heftige Diskussion über Wirkung und Nebenwirkung, besonders über den Verbleib der Substanzen im Körper, die Ausscheidung und den Abbau ein. Die Entwicklung der Plasmaersatzmittel hatte nacheinander die wichtigsten Eigenschaften aufgezeigt, die diese Infusionslösungen haben sollten: Sie mußten, im Gegensatz zu den reinen Elektrolytlösungen, in den physikalisch-chemischen Eigenschaften den Plasmaproteinen möglichst ähnlich sein (152); sie durften nicht antigen wirken, wie noch die Gelatinelösung von HOGAN (62), und sie sollten, wie das PVP (61) gezeigt hatte, kolloidale Substanzen enthalten, die der Organismus abbauen und ausscheiden können muß, ohne den Stoffwechsel zu sehr zu belasten (71, 156 und 67, 68). 1957 stellte GRÖNWALL (52) eine Liste von Anforderungen auf, die eine künstliche kolloidale Infusionslösung erfüllen sollte:

1. Die Molekülgröße des Kolloids soll so bemessen sein, daß sich ein adäquater kolloidosmotischer Effekt erzielen läßt.

2. Der kolloidosmotische Druck der Lösung soll in derselben Größenordnung liegen wie derjenige von Plasma.
3. Die Viskosität soll ungefähr derjenigen von Blut entsprechen.
4. Die Lösung darf im Organismus nicht dauernd gespeichert, sondern soll vollständig ausgeschieden und abgebaut werden.
5. Sie darf keine toxischen Eigenschaften aufweisen.
6. Sie muß bei einer Konzentration, die einen adäquaten therapeutischen Effekt garantiert, eine genügend lange Verweildauer haben.
7. Sie darf keine allergischen oder pyrogenen Reaktionen hervorrufen.
8. Sie darf nicht antigen sein und soll keine Sensibilisierung hervorrufen.
9. Sie soll im Autoklaven sterilisiert werden können.
10. Sie muß serienmäßig mit konstanten, genau bekannten Eigenschaften technisch einfach herzustellen sein.
11. Sie muß lange haltbar und auch bei Temperaturschwankungen stabil sein.

Diese Punkte wurden vom amerikanischen National Research Council noch weiter spezifiziert (128). Keines der zur Zeit verwendeten Präparate erfüllt alle diese Anforderungen. Doch sind die Punkte, die die physikalisch-chemischen Eigenschaften festlegen, in zahlreichen Arbeiten untersucht und durch die klinischen Erfolge bestätigt worden (1, 6, 7, 8, 9, 18, 29, 51, 55, 60, 72, 112, 113, 115, 137, 153, 154). Für das Dextran muß man allerdings beachten, daß es im Laufe seiner klinischen Anwendung mit unterschiedlichem Molekulargewicht bzw. mit unterschiedlicher Molekulargewichtsverteilung hergestellt wurde und daß nicht alle Arbeiten eindeutig darlegen, mit welchem Präparat sie durchgeführt worden sind (33).

Auch die Haltbarkeit konnte in Langzeitversuchen einwandfrei belegt werden (120, 121).

Die Diskussion um die Nebenwirkungen ist jedoch bis heute noch nicht abgeschlossen.

Klammert man die stoffunspezifischen Probleme der Blutverdünnung durch erythrozytenfreie Infusionslösungen, speziell durch echte Plasmaexpander, wie Herzkreislaufbelastung und Verminderung der Plasmaproteine (20, 73, 145), aus, so sind folgende Punkte als Nebenwirkungen für Dextran zu berücksichtigen:

1. Antigenizität
2. Kanzerogenität
3. Beeinflussung der Blutgerinnung
4. Wirkungen auf Stoffwechsel und Ausscheidungsorgane.

Zu 1.: Ob Dextran antigen wirkt oder nicht, bzw. ob anaphylaktoide Reaktionen zu Beginn einer Dextraninfusion Kreuzreaktionen mit Antikörpern gegen bakterielle Polysaccharide sind, wird in der Literatur unterschiedlich beurteilt (18, 46, 47, 54, 61, 119, 122, 146, 147, 154, 159). Es wurden sowohl harmlose urtikarielle Exantheme als auch schwerste anaphylaktische Schockzustände beschrieben.

Ausschlaggebend für eine Sensibilisierung ist das mittlere Molekulargewicht und die Anzahl und Länge der Seitenketten des Dextranmoleküls (78, 79).

Als pathogenetischer Mechanismus wurde außerdem die Freisetzung von Histamin und Kininen diskutiert. (106). Für die zur Zeit im Handel befindlichen Präparate werden von den meisten Autoren keine wesentlichen allergischen Reaktionen erwähnt (1, 8, 84).

Zu 2.: HUEPER (67, 68) beschrieb in seiner Arbeit über die Kanzerogenität makromolekularer Substanzen verschie-

dener Molekulargewichte neben präkanzerösen und kanzerösen Reaktionen nach PVP auch solche nach Dextran. Er deutete seine Befunde an Ratten, Mäusen und Kaninchen, die von Mononukleären- und Retikulumzell-Proliferationen bis hin zu verschiedenen Sarkomen reichten, als Polymerkrebs, der durch bestimmte makromolekulare Strukturen hervorgerufen werden kann. Diese Befunde sind häufig zitiert, jedoch nie durch andere Untersucher bestätigt worden. LINDNER (99, 100, 102) hat eine Krebsinduktion durch Dextran in mehreren Arbeiten entschieden abgelehnt.

Zu 3.: Nach größeren Mengen Dextran wurde eine erhöhte Blutungsneigung mit deutlich verlängerten Blutungszeiten bei z. T. normalen Gerinnungszeiten beobachtet, die abhängig vom Molekulargewicht und der Dosierung auftrat (2, 69, 73, 80, 89, 91, 111, 126, 132, 148).

Erklärt wurde dieser Effekt durch eine ausgeprägte Blutverdünnung und durch das sogenannte 'coating' (139), einer Umhüllung des Gefäßendothels und der Blutkörperchen mit einer dünnen Schicht adsorbierter Dextranmoleküle, die die Freisetzung der Faktoren II, VII und VIII und die Thrombozytenaggregation hemmt.

Außerdem wurde eine Aktivierung der Fibrinolyse beobachtet (36, 160).

Um kumulative Gerinnungsveränderungen zu vermeiden, empfehlen MÜLLER, SCHOLZ und BARTHEL (126) eine Dosisbeschränkung auf einmalig 1.000 ml.

Andererseits wird seit einiger Zeit die Gabe von Dextran zur Thromboseprophylaxe propagiert (25, 56, 107, 113, 160).

Zu 4.: Nach den Erfahrungen mit PVP (51, 156) stand bei den Untersuchungen mit Dextran schon frühzeitig der Verbleib der Substanz im Körper, ihr Abbau und ihre Ausscheidung im Vordergrund der Diskussion.

GRAY (44, 45) konnte nach C-14-markiertem Dextran bei Hunden 60 - 70 % der Radioaktivität nach 24 h im Urin nachweisen; 20 % war nach 14 Tagen als CO_2 abgeatmet, Restaktivitäten ließen sich in Leber, Milz und Lymphknoten nachweisen. Bei einem Patienten waren etwa 90 % der abreichenden Dosis nach 10 Tagen ausgeschieden, 64 % im Urin, 26 % in der Ausatemluft und 2 % im Faeces.

4.1. Abbau:

Ein Abbau von Dextran wurde somit wahrscheinlich, konnte aber nicht sicher bewiesen werden.

LINDNER (94 - 96) hat in mehreren Arbeiten versucht, den Weg des Dextrans im Körper zu verfolgen und morphologisch und histochemisch die Indizien für einen Abbau bzw. Transformationsversuch aufzuschlüsseln.

Erst AMMON (5) konnte 1962 beim Menschen eine Dextranase (α -1,6 Dextranglykosidase) in Leber, Milz und Nieren nachweisen, deren Aktivität von der Anzahl der Verzweigungspunkte und der Länge der Seitenketten des Dextranmoleküls abhängt.

Die Verstoffwechselung von ^{14}C -markiertem Dextran wurde durch den Nachweis von $^{14}\text{CO}_2$ in der Ausatemluft und ^{14}C -Glukose im Urin belegt. Nach längerer Verabfolgung grösserer Mengen ließ sich eine adaptive Aktivitätsvermehrung feststellen.

4.2. Speicherung, Wirkung auf das RES:

Da dieser Abbau offensichtlich langsam abläuft und nur einen Teil ausmacht, andererseits eine Aufnahme des Dextrans im RES histologisch, histochemisch (95, 96, 131, 134, 136, 144), elektronenmikroskopisch (39, 40) und mit radiomarkiertem Dextran (29, 33, 44, 45, 58) einwandfrei nachgewiesen werden konnte, stellte sich das Problem einer kurz- oder längerfristigen Speicherung.

EBERT et al. (30) beobachteten nach ^3H -markierten Dextranen unterschiedlicher Molekulargewichte eine molekulargewichtsabhängige Retention in Milz, Leber, Nieren, Haut, Lungen und Fettgewebe, was auf die bedeutende Rolle des RES bei hochmolekularen Dextranen hinwies, deren Ausscheidung über die Nieren und den Darm erschwert ist.

BULL et al. (18) konnten Dextran bei Hasen bis zu 56 Tagen nach der Applikation durch Antiseren gegen Leuconostoc Mesenteroides in Leber, Milz, Lymphknoten und Nieren nachweisen, ohne histologische Veränderungen zu finden.

FRIEDRICH et al. (37, 38) konnten Dextran chemisch noch 6 Wochen nach der Applikation in der Leber von Kaninchen und Hunden feststellen.

TURNER et al. (159) beschrieben nach einer Blutvolumen-substitution von bis zu 50 % der Gesamtblutmenge mit 'Macrose' bei Hunden eine Hyperplasie der Milz mit vielkernigen Riesenzellen und herdförmige Nekrosen in Leber und Nieren.

TRAENCKER (157) erhob ähnliche Befunde: herdförmige Ansammlungen von monocytären und leukocytären Elementen in der Leber, kleine Lebernekrosen und degenerative Tubulusepithelveränderungen in der Niere, sah aber bei Langzeitversuchen über 390 Tage keine Speicherungsercheinungen oder Ablagerungen.

MOWRY und MILLICAN (125) konnten mit einer modifizierten PAS-Reaktion noch nach 3 Monaten Dextranablagerungen in Retikulumzellen der Milz und in Phagocyten von Lymphknoten bei Mäusen feststellen.

Die Zeitangaben und die Beurteilung, ob die Dextranaufnahme eine Schädigung oder Blockade des RES bewirkt, differieren:

PERSSON (134, 136) wies histochemisch 48 - 96 Stunden nach Dextranapplikation bei Kaninchen eine deutliche Anhäufung von Dextran in den Zellen des RES mit einer gleichzeitigen Verminderung der Aufnahmefähigkeit für die Indikatorsubstanz nach. Nach 30 Tagen unterschieden sich die Versuchstiere nicht von den Kontrolltieren. Diese Ergebnisse wiesen auf eine vorübergehende Teilblockade des RES hin.

LINDNER (95) beschrieb nach sehr hohen Dosen Macrodex bei Ratten eine auffällig große Zahl PAS-positiver Riesenzellbildungen in der Milz. Er betrachtete aber die Stoffaufnahme im RES als dessen physiologische Aufgabe, die als Anreiz eine Proliferation mit Zell- und Enzymaktivierungen bis zu adaptiven Enzymsynthesen auslöst (96, 105). Lediglich bei ungünstigen Funktionszuständen des Organismus oder ungünstiger Struktur oder Gestalt der Makromoleküle kann es zu Riesenzellbildungen aus RES-Elementen kommen. Eine RES-Blockade lehnte LINDNER entschieden ab (96 - 105).

NICOLA (131) stellte mit Hilfe des sogenannten Carbon-Clearance-Tests, bei dem die Phagocytosefähigkeit der RES-Zellen untersucht wird, nach 0,5 ml Dextran bei Mäusen eine deutliche Beeinträchtigung der Clearance-Funktion fest, die sich nach 12 - 18 Stunden wieder normalisierte. Die gleiche Dosis an 5 aufeinanderfolgenden Tagen hatte bei Dextran eine stimulierte Wirkung auf das RES, während Gelatine zu einer Beeinträchtigung der Phagocytoseaktivität führte.

4.3. Ausscheidung und Wirkung auf die Niere:

SCHWARTZKOPF und WERGMANN (145) fanden nach Macrodex bei Patienten eine Ausscheidungsrate von 28,5 % pro Tag; nach 6 Tagen waren 55 % der verabreichten Menge im Urin nachweisbar. Daß es sich bei dem relativ rasch ausgeschiedenen

Dextran um die niedermolekularen Anteile handelte, lag nahe. ARTURSON (6, 7) konnte die Abhängigkeit der Ausscheidung und damit auch der Verweildauer im Blut vom Molekulargewicht in einem Vergleich zwischen Dextran 40 und Dextran 70 belegen. In den ersten 4 Stunden waren vom Dextran 40 bereits 55 %, nach 12 Stunden 60 - 70 % über die Niere ausgeschieden, vom Dextran 70 dagegen nur 30 - 40 %. JAMES und ASHWORTH (74) konnten elektronenmikroskopisch zeigen, daß Dextranpartikel bis etwa 150 Å die Glomerulamembran freipassieren. EBERT et al. (29) bestimmten mit ^3H -markiertem Dextran einer steigenden Molekulargewichtsreihe die Nierenschwelle beim Meerschweinchen bei einem Molekulargewicht von etwa 50.000. Die rasche Ausscheidung niedermolekularen Dextrans führt, besonders bei dehydrierten Patienten, zu einem massiven Anstieg der Urinviskosität und des spezifischen Gewichts (13, 15, 31, 60, 64, 90, 113, 116, 157).

In experimentellen Untersuchungen (85, 86) fand man nach Dextran 40 einen Anstieg der Nierendurchblutung, des effektiven Nierenplasmastromes und der osmolaren Clearance. Die glomeruläre Filtrationsrate und die Elektrolytausscheidung waren normal (26, 28).

Demgegenüber wurden besonders nach Dextran 40 Oligurien beobachtet (57, 90, 108, 117, 127, 130).

Umgekehrt fanden DIOMI et al. (26) trotz schwerer histologischer Veränderungen keinen Funktionsausfall der Nieren: Die proximalen Tubuli zeigten eine ausgeprägte Schwellung und Vakuolisierung mit honigwabenartigen Epithelzellen und Ablösung der Bürstensäume. Diese nach ALLEN (3) 'osmotische Nephrose' genannte Schwellung und Vakuolisierung der proximalen Nephronanteile konnte aber nach allen Plasmaersatzpräparaten, nach hypertonen Zuckerlösungen, nach Inulin und Mannitol nachgewiesen

werden (42, 46, 47, 48, 82). Häufig wurden dabei Plasma-teile, ganze Zellen und granuläre Zylinder in den Lumina gefunden (34, 43, 64, 65). Zwar wurde eine gewisse Be-einträchtigung der Organfunktion während der Vakuolisa-tion diskutiert, doch ergaben sich experimentell keine Anzeichen für einen totalen Funktionsausfall nach Dextran-injektionen. Andererseits wurden einige Fälle von akutem Nierenversagen & (4, 14, 24, 34, 35, 41, 123) teilweise mit histologischem Nachweis tubulärer Nekrosen beschrieben (14). Diese Fälle lassen an die Befunde von TURNER et al. (159) denken, die bei Hunden verschiedengradige herdför-mige Glomerula- und Tubulusveränderungen mit Atrophien, Nekrosen und Epithelproliferationen der glomerulären Ge-fäßbündel nach Dextrangaben beobachteten. TRAENCKER (157) beschrieb nach mehrmaliger Gabe von Onko-tin neben der Vakuolisierung des Tubulusepithels ebenfalls degenerative Veränderungen.

An den Glomerula wird in den meisten genannten Arbeiten kein auffälliger Befund erhoben.

DIOMI et al. (27) und JÖZSA et al. (77) fanden beim Ka-ninchen in den Epithelzellen Vakuolen.

HÖLSCHER (64, 65) beobachtete auffallend weite Kapsel-räume und retrahierte Gefäßschlingen.

Die vorliegende Arbeit soll einen Beitrag zur Klärung der widersprüchlichen morphologischen Befunde an Leber und Nieren nach Dextran 70-Präparaten leisten.

II VORUNTERSUCHUNGEN:

In Voruntersuchungen wurden 68 Ratten (Stamm Wistar/Wistar) und 81 Mäusen (Stamm NMRJ) die Plasmaexpander Macrodex, Rheomacrodex und Haemaccel und zur Kontrolle 3 %ige Kochsalz- und 10 %ige Traubenzuckerlösung in steigender Dosierung in die Schwanzvene injiziert. Die Injektionsdosen lagen bei den 200 g schweren Ratten zwischen 4 ml und 16 ml, bei den 20 g schweren Mäusen zwischen 0,4 ml und 1,6 ml. Auf eine vorherige Blutentnahme wurde verzichtet.

1, 3 und 7 Tage nach der Applikation wurden die Tiere durch hochprozentige Aetherdämpfe getötet, Nieren und Leberstücke entnommen und sofort in 70 %igem vergälltem Alkohol fixiert. Nach mehrfachem Wechsel der Fixationslösung wurden die Organteile in Paraffin eingebettet, 5 μ dicke Schnitte angefertigt und in HE und PAS gefärbt.

Die Aufstellung und die Ergebnisse der Voruntersuchung sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

A Nieren

Bei den mit Plasmaexpandern und bei den mit Traubenzucker behandelten Mäusen zeigte die lichtmikroskopische Untersuchung am 1. Tag eine Schwellung und Vakuolisierung der proximalen Tubuli, die am 3. Tag an Ausmaß und Größe der Vakuolen abnimmt und am 7. Tag weitgehend zurückgebildet ist.

Bei den Ratten fanden sich nach Macrodex und nach Traubenzuckerlösung die gleichen histologischen Veränderungen. Demgegenüber färbten sich bei 12 von 30 Ratten nach 4 ml und 8 ml Rheomacrodex am 1. und 3. Tag die Kerne der Tubulusepithelien in einzelnen Tubuli bis zu ganzen Rinden-

bezirken einschließlich der subkapsulären Zone nicht oder nur schemenhaft an. Das Cytoplasma dieser Zellen war amorph und strukturlos, die Bürstensäume waren zerfallen, die Basalmembran z. T. unterbrochen. Dagegen stellten sich die Glomerula und die Sammelrohre und auch das restliche Parenchym normal dar. Die arteriellen und venösen Gefäße waren frei von Gerinnselbildungen. Kleinzellige Infiltrate wurden nicht beobachtet (Bild 2). Nach 7 Tagen zeigten einige der Tiere eine vollständige Nekrose des Tubulusepithels (Bild 3). Bei 14 von 18 Ratten, die mit Haemaccel behandelt wurden, fanden sich gleichartige Veränderungen (Bild 1).

B Leber

Die Leberparenchymzellen waren bei fast allen Versuchstieren oedematös aufgequollen. Bei mehreren Mäusen traten Infiltrate um Einzelzellnekrosen auf (Bild 4).

Um diese Befunde weiter abklären zu können, wurde eine Untersuchung in einer Großserie durchgeführt. In dieser Arbeit sollen daraus die Befunde nach Dextran 70-Präparaten berichtet werden.

Tab. 1: Aufstellung und Ergebnisse der Voruntersuchungen

1. Ratten

		N i e r e				L e b e r			
Tage		1	3	7	5	1	3	7	5
Ma	4 ml	OSO	OOV	SSS		VVV	VVV	VVV	
cro	8 ml	SSS	VVO	SSS		VVV	VOV	VVV	
dex	16 ml		VV				VV		
	2				OOO				OVV
Rheo	4	NNN	NNN	OOO	NSS	VVV	VVV	OOO	VVV
macro	8	SVV	NNN	VVO	NNS	VVV	VVV	OVO	VVV
dex	16				SSS				VVV
Haem	4	NNN	VNN	NNN		OOO	VVV	VVO	
ac	8	NNN	VNN	VNN		OOV	VVV	OOO	
cel									

2. Mäuse

Ma	0,4	OOO	OOO	OOO		OOO	OOO	OOO	
cro	0,8	OOO	VVV	OOO		OEV	VVV	VVV	
dex	1,6	VVV	VVV	OOO		OEE	VEV	OEO	
Rheo	0,4	VVV	ENV	OOO		VVV	EVV	VEE	
macro	0,8	VVV	VVV	VVV		VVV	VVV	VEV	
dex	1,6	VVV	VVV	VVV		VVV	VEV	VOO	
Haem	0,4	SSS	SOO	OOO		VVV	VVV	VVV	
ac	0,8	VSV	SSO	SSS		VVV	VNV	NNV	
cel	1,6	VVV	VVV	SOO		EEV	VEV	VVV	
Kochsalz									
3 %	1,6	SSS	VVV	OOO					
Trauben									
zucker	1,6	OVO	VVV	OOO					
10 %									

O = kein pathologischer Befund

V = Vakuolenbildung

S = trübe Schwellung

N = Zellnekrose

E = Einzelzellnekrose

III METHODE:

Versuchstiere waren:

1. Weibliche Albinoratten (Stamm Wistar/Wistar)

Durchschnittsgewicht 200 g

2. Weibliche Albinomäuse (Stamm NMRJ)

Durchschnittsgewicht 20 g

Sämtliche Tiere stammten aus der Zucht Ivan Ivanovas, Kisslegg im Allgäu.

An Dextran 70-Präparaten wurden untersucht:

1. Macrodex (Hersteller Fa. Knoll AG)

Chargen-Nr. J 158

2. Schiwadex 75 (Hersteller Fa. Schi-wa GmbH)

Chargen-Nr. 5-757-9

Als Kontroll-Lösungen wurden verwandt:

3. 5 %ige Glukoselösung

4. 0,9 %ige Kochsalzlösung

aus der Produktion der Apotheke der Universitätskliniken Marburg.

Eine Gruppe von jeweils 3 Versuchstieren erhielt eine einmalige Injektion einer der Infusionslösungen in gleicher Dosierung, in der gleichen Applikationsart und wurde im gleichlangen Zeitabstand nach der Injektion getötet.

Die Lösungen wurden in steigender Dosis gegeben:

2; 4 und 8 ml bei den Ratten und

0,2; 0,4 und 0,8 ml bei den Mäusen.

Es wurde eine Serie intravenös in die Schwanzvene und eine intraperitoneal gespritzt.

Die Tiere wurden 1, 3, 7 und 14 Tage nach der Injektion durch eine Überdosis Aether getötet.

Daraus ergibt sich pro Infusionslösung und Applikationsart folgende Aufstellung:

Tab. 2: Anzahl der Tiere pro Infusionslösung

Lebensdauer nach der Injektion in Tagen	Dosierung in ml						Zahl der Tiere
	Ratten			Mäuse			
	2	4	8	0,2	0,4	0,8	
1	3	3	3	3	3	3	18
3	3	3	3	3	3	3	18
7	3	3	3	3	3	3	18
14	3	3	3	3	3	3	18
insgesamt							72 Tiere

Da je eine Serie intravenös und intraperitoneal appliziert wurde, sind es pro Infusionslösung 144 Tiere
 4 Infusionslösungen wurden untersucht = 576 Tiere

Die Tiere wurden sofort nach der Tötung obduziert, Leber und Nieren entnommen und jeweils ein Leberstück und eine Nierenhälfte in

1. 70 %igem Alkohol

2. 4 %igem Formalin

und zusätzlich eine dritte Nierenhälfte in

3. CARNOY (138) fixiert.

Die Fixation dauerte eine Woche, die Lösungen wurden zu Beginn einmal ausgewechselt.

Nach der Einbettung in Paraffin wurden 4 - 6 u dicke Schnitte angefertigt und gefärbt.

Als Färbmethoden wurden durchgeführt:

1. Haematoxylin-Eosin-Färbung
2. PAS-Reaktion in der Modifikation nach MOWRY und MILLICAN (124) und Haemalaunfärbung.

Von jedem Versuchstier wurden also insgesamt 10 histologische Präparate angefertigt:

Tab. 3: Aufstellung der histologischen Präparate

	Organ	Fixation	Färbung
1	Niere	Alkohol	HE
2	"	"	PAS
3	"	Formalin	HE
4	"	"	PAS
5	"	Carnoy	HE
6	"	"	PAS
7	Leber	Alkohol	HE
8	"	"	PAS
9	"	Formalin	HE
10	"	"	PAS

IV ERGEBNISSE:

Die lichtmikroskopische Untersuchung brachte folgende Ergebnisse:

A Nieren

1. Ratten

1a) Plasmaexpander

Nach 1 Tag findet sich in allen Fällen eine mehr oder weniger ausgeprägte hydropische Schwellung der proximalen Tubulusepithelien mit Vakuolenbildung im Cytoplasma. Das Ausmaß der Veränderungen ist abhängig von der applizierten Menge:

Nach 2 ml sind die Zellen schaumig geschwollen. Die Vakuolen sind klein, gerade bei starker Vergrößerung erkennbar, nur vereinzelt erreichen sie Zellkerngröße.

Nach 4 ml und 8 ml sind die Zellen noch aufgelockerter und schaumig aufgequollen. Das Cytoplasma der meisten Zellen ist bis auf einen schmalen Saum an der Basis mit Vakuolen angefüllt, die z. T. kleiner als der Zellkern, häufig aber auch erheblich größer sind und manchmal als eine einzige große, optisch leere Blase die gesamte Zelle bis auf einen schmalen Randsaum einnehmen (Bild 5). Dabei ist der Zellkern deutlich zur Basis verdrängt, leicht eingedellt und strukturdichter.

Die Tubuluslumina werden vielfach durch das blasig vorgequellende Cytoplasma eingeengt. Dieser Befund ist bei den in Alkohol und Formalin fixierten Organen deutlicher als nach Carnoyfixation.

Nach 3 Tagen ist die Vakuolisierung nach 2 ml bis auf geringe Reste und eine gewisse schaumige Struktur der Zellen zurückgebildet (Bild 6).

Nach 4 ml und 8 ml finden sich nur noch einige Vakuolen unter Zellkerngröße.

Die Tubuluslumina enthalten besonders distal körniges anfärbbares Material.

Die Tiere, die 7 und 14 Tage nach der Injektion getötet wurden, zeigen keine besonderen Befunde mehr, die Nierenstruktur ist weitgehend unauffällig (Bild 7).

1b) Glukoselösung

Am 1. Tag sind nach 2 ml die Tubulusepithelien der proximalen Tubuli bis in die partes rectae leicht aufgelockert und schaumig. Auch hier ist eine Vakuolisierung zu sehen, die jedoch in Anzahl und Größe geringer ist als bei den entsprechenden Ratten, die mit Plasmaexpandern behandelt wurden. Die Vakuolen erreichen nur selten Zellkerngröße. Der Befund nimmt von den proximalen zu den distalen Tubulusabschnitten ab.

Nach 4 ml und 8 ml sind die Zellen grobschaumiger. Die Vakuolen sind etwas größer, bleiben jedoch meist unter Zellkerngröße, nehmen aber an Ausmaß und Anzahl zu (Bild 8).

Diese Veränderungen sind nach 3 Tagen bis auf eine leichte Schwellung abgeklungen (Bild 9) und nach 7 und 14 Tagen nicht mehr nachweisbar.

1c) Physiologische Kochsalzlösung

Die Tiere zeigen am 1. Tag in allen Dosierungen eine gewisse schaumige Auflockerung.

Nach 3, 7 und 14 Tagen finden sich an den Nieren keine wesentlichen Veränderungen.

1d) Von Infusionslösung, Dosierung und Lebensdauer
unabhängige Befunde

In keinem Präparat finden wir einen Kernfärbbarkeitsverlust entsprechend den Befunden nach Haemacel und Rheomacrodex in der Voruntersuchung. Die Kerne sind - bis auf die Verdrängung durch die Vakuolen - normal strukturiert und angefräbt. Zwar zeigen vereinzelte Schnitte in manchen Tubulusabschnitten eine geringere Kernfärbbarkeit, doch sind die Kerne bei starker Vergrößerung immer in normaler Struktur erkennbar.

Außerdem ist diese schwächere Anfärbung nie gleichzeitig in allen Schnitten der verschiedenen Fixationen und Färbungen zu sehen. Sie tritt als Einzelbefund unabhängig von Dosierung, Applikationsart und Lebensdauer bei sämtlichen Ratten, auch bei den Kontrolltieren, auf.

Ebenso wahllos über die gesamte Serie verteilt finden sich bei einigen Tieren, d. h. in allen Schnitten des betreffenden Organs, Rundzellinfiltrate verschiedenen Ausmaßes. Die Befunde reichen von kleinen subkapsulären Herden über vereinzelte Rundzellansammlungen im Interstitium bis hin zu ausgedehnten, flächenhaften Infiltraten und Nierenbeckensabscessen (Bild 12).

Die arteriellen und venösen Gefäße, die Glomerula, die distalen Tubulusabschnitte und die Sammelrohre sind unauffällig.

2. Mäuse

2a) Plasmaexpander

Am 1. Tag sind die proximalen Tubulusepithelien nach einer Dosis von 0,2 ml leicht schaumig aufgelockert; es finden sich Vakuolen unter Zellkerngröße.

Nach 0,4 ml und 0,8 ml sind die Vakuolen häufiger und etwas größer; sie erreichen teilweise Zellkerngröße (Bild 10).

Nach 3 Tagen ist dieser Befund nur noch geringgradig, nach 7 und 14 Tagen gar nicht mehr nachweisbar.

2b) Glukoselösung

Auch hier treten am 1. Tag bei allen Dosierungen Vakuolen auf, die im Verhältnis zu den mit Plasmaexpandern behandelten Mäusen allerdings etwas kleiner und zahlenmäßig weniger sind. Dafür scheint die Vakuolisierung der Zellen weiter in die distalen Nephronabschnitte bis in die Partes rectae zu reichen (Bild 11).

Nach 3 Tagen ist nur noch eine leichte Schwellung zu sehen. Nach 7 und 14 Tagen sind die Nieren unauffällig.

2c) Physiologische Kochsalzlösung

Am 1. Tag ist bei allen Dosierungen nur eine leichte Auflockerung und Schwellung der Tubulusepithelzellen erkennbar.

Eine Vakuolisierung tritt nicht auf.

3, 7 und 14 Tage nach der Injektion ist kein besonderer Befund an den Nieren zu erheben.

2d) Von Infusionslösung, Dosierung und Lebensdauer unabhängige Befunde

Bei den Mäusepräparaten sind keinerlei Kernfärbbarkeitsverluste feststellbar.

Im Interstitium finden sich bei einigen Tieren leukocytaire Infiltrate, die jedoch seltener und wesentlich weniger ausgeprägt als bei den Ratten sind.

Arterielle und venöse Gefäße, Glomerula und Sammelrohre sind normal.

B Leber

1. Ratten

In sämtlichen Präparaten fällt das etwas schaumig aufgequollene Cytoplasma der Leberparenchymzellen auf. Bei den Kontrolltieren ist dieses Oedem etwas weniger deutlich, aber ebenfalls vorhanden.

Vereinzelte willkürlich auf die Serie verteilt finden sich bei Versuchs- und Kontrolltieren Rundzellinfiltrate unterschiedlichen Ausmaßes: Sie liegen häufig im Bereich der Glisson'schen Felder, treten aber auch zentroacinär und intermediär auf (Bild 13).

Die Befunde reichen von kleinen Rundzellansammlungen bis zu Abscessen von etwa Acinusgröße.

2. Mäuse

Auch bei den Mäusen findet sich eine aufgelockerte Struktur der Leberparenchymzellen, die bei den Kontrolltieren ebenfalls erkennbar ist.

In sämtlichen Gruppen sind vereinzelte kleine Rundzellinfiltrate nachweisbar, die aber seltener vorkommen als bei den Ratten und nie über kleinere Zellansammlungen hinausgehen (Bild 14).

V DISKUSSION:

Als schwerwiegender Befund wurde in den Voruntersuchungen nach niedermolekularem Dextran (Rheomacrodex) und Gelatine (Haemaccel) an einigen Ratten Nieren Kernfärbbarkeitsverluste der Tubulusepithelien beobachtet. Die Kerne proximaler Tubulusanteile, ganzer Tubuli, größerer Rindenbezirke, am 7. Tag nach der Injektion sogar in einigen Fällen fast der ganzen Nierenrinde, färbten sich gar nicht oder nur schemenhaft an. Das Cytoplasma dieser Zellen war amorph und strukturlos, die Bürstensäume z. T. zerfallen, die Basalmembran streckenweise unterbrochen; Befunde, die einer Tubulusnekrose entsprechen (Bild 1 - 3).

Ähnliche Befunde beschreiben ROTTER, LAPP und ZIMMERMANN (140) nach temporärer Ischämie der Nieren durch Gefäßstielabklemmung und nach Sublimatschädigung bei Ratten und Kaninchen. Ausgangspunkt ihrer Untersuchungen ist die Überlegung, daß die vielfältigen Ursachen eines akuten Nierenversagens entweder eine temporäre Ischämie oder eine toxische Schädigung der Nieren erzeugen. Beide Schädlichkeiten greifen an den Mitochondrien der Hauptstückepithelien an, hemmen durch Sauerstoffmangel oder Toxineinwirkung die Aerobiose und führen zur Schwellung der Mitochondrien mit Zerfall der Christae. Die so hervorgerufene energetische Insuffizienz zieht ein osmotisch bedingtes Zelloedem und - nach Erholung der Mitochondrien - eine vesikuläre Schwellung nach sich.

Bei reversiblen Nierenschäden finden sich in Abhängigkeit zur Ischämiedauer Epithelnekrosen in den gestreckten distalen Abschnitten der Hauptstücke, nach langfristiger Ischämie fleckförmige oder sogar großflächige Rindennekrosen. Bei den mit Sublimat behandelten Tieren lagen

die Nekrosen dagegen im proximalen Drittel der Hauptstücke. Die Desquamation der Zellen war bei mittelschwerer Schädigung am 4. bis 5. Tag abgeschlossen. Die Regenerate waren zunächst noch flach und wenig differenziert.

Eine ischämische Pathogenese unserer Befunde scheidet aber aus, da die Plasmaexpander zusätzlich zum normalen Blutvolumen injiziert wurden, ohne daß vorher ein entsprechendes Blutvolumen entnommen wurde. Ein Schock anderer Genese lag auch nicht vor.

Es bleibt also eine toxische Schädigung durch die Plasmaexpander zu diskutieren, zumal unsere Kernfärbbarkeitsverluste wie bei der Sublimatvergiftung vorwiegend im proximalen Tubulusdrittel lokalisiert waren.

Solche Befunde sind nur als Ausnahmen vor allem in der älteren Literatur erwähnt:

LINDBERG et al. (93) beobachteten 1939 bei Hunden nach Saccharose haemorrhagische Nekrosen der Glomerula und degenerative Veränderungen und Nekrosen der Tubuli. Diese Veränderungen sollten ihr Maximum zwischen dem 3. und 5. Tag nach der Injektion haben und voll reversibel sein. HARTMANN (59) sah nach Macrodex bei Mäusen eine Schwellung, Vakuolisierung und Desquamation der proximalen Tubulusepithelien.

TURNER et al. (159) fanden nach 50 %igem Blutersatz durch Macrose bei Hunden verschiedengradige herdförmige Glomerula- und Tubulusveränderungen mit Atrophien, Nekrosen und Epithelproliferationen der glomerulären Gefäßschlingen und Oedeme, Vakuolisierungen, fettige und kolloidale Degenerationen der Tubuluszellen und in einigen Sammelrohren Haufen von Epithelzellen in verschiedenen Stadien der Nekrose und Kalzifikation.

TRAENCKER (157) beschrieb nach einer einmaligen Injektion von 12 ml/kg Onkotin bei Ratten eine granuläre Schwellung, Desquamation und mehr umschriebene vakuolige bis blasige Veränderungen der Hauptstückepithelien. Nach 4 - 12 Stunden waren diese Veränderungen am deutlichsten. Nach 30 Tagen war das Nierenepithel wieder unauffällig. Nach 6maliger Injektion der gleichen Menge in jeweils zweitägigem Abstand war die Desquamation stärker ausgeprägt, und das Epithel zeigte vakuoläre bis blasige Veränderungen und Zeichen degenerativer Atrophie.

Bei einigen Patienten, die mit Dextraninfusionen behandelt worden waren, wurden nach der Sektion ähnliche Befunde mit regressiven Veränderungen und Zeichen des Zellunterganges erhoben.

Aber gerade nach hochmolekularem Dextran (Macrodex) konnten wir in den Voruntersuchungen keine Tubuluszellnekrosen feststellen.

Für niedermolekulares Dextran (Rheomacrodex) und Gelatine (Haemaccel) gibt es kaum entsprechende Angaben in der Literatur:

CZOK u. Mitarb. (23) beobachteten nach modifizierter flüssiger Gelatine (MFG) eine hyalintropfige Degeneration und regressive Veränderungen der Nieren bei Ratten. Noch nach 3 - 4 Wochen waren die Epithelzellen dissoziiert, Plasmateile und ganze Zellen abgeschieden und die Lumina mit hyalinen Zylindern angefüllt. Gleichzeitig zeigte sich eine Erneuerung des Epithels mit flacheren Zellen mit größeren bläschenförmigen Kernen und blassem Cytoplasma ohne hyaline Tropfen.

GRIEM und CZOK (46) entdeckten nach Haemaccel bei Ratten neben einer deutlichen Vakuolisierung der Tubuli contorti I in den Tubuli recti sogenannte Paraproteinkörper, die den

Kern an den Rand der Zelle drückten, ihn einbuchteten und schrumpfen ließen und schließlich zum Zelluntergang führten. Die abgestoßenen Epithelien fanden sich in den Lumina der Tubuli recti und im Nierenbecken. Die Veränderungen waren voll reversibel.

BIRKE und LILJEDAHN (14) berichteten 1966 über einige Fälle von akutem Nierenversagen nach Rheomacrodex bei Patienten mit Verbrennungen, bei denen eine tubuläre Nekrose nachgewiesen werden konnte.

Im Gegensatz zu diesen wenigen Literaturangaben werden in den meisten Untersuchungen über Plasmaexpander keine Tubuluszellnekrosen erwähnt. (3, 6, 18, 26, 32, 37, 38, 64, 65, 66, 74, 81, 82, 95, 96, 97, 99, 100, 102, 103, 104, 105, 109, 113, 118, 134, 144).

Besonders LINDNER hat sich in mehreren umfangreichen Arbeiten entschieden gegen eine Schädigung der Niere durch Dextran ausgesprochen (95 - 105).

In der Leber traten in der Voruntersuchung bei einigen Tieren nach Plasmaexpandern neben einem deutlichen Oedem der Leberparenchymzellen Rundzellinfiltrate um Einzelzellnekrosen auf (Bild 4).

TURNER et al. (159) hatten herdförmige Lebernekrosen bei Hunden nach sehr hohen Dosen Macose beschrieben.

TRAENCKER (157) fielen nach mehrfacher Gabe von Onkotin neben einer Sternzellvermehrung und einer allgemeinen Kapillarleukocytose mit zahlreichen eosinophilen Elementen auch herdförmige Ansammlungen mononukleärer und leukocytärer Elemente und kleine unregelmäßig verteilte Nekroseherde auf, die TURNERS Befunden entsprachen.

Diese Rundzellinfiltrate wären dann als Abräumreaktion anzusehen, die durch das nekrotische Gewebe hervorgerufen wurde.

Vergleicht man unsere Befunde mit der angegebenen Literatur, so bestehen zwar weitgehend Parallelen, doch fallen einige Punkte auf:

1. Es handelt sich fast ausschließlich um ältere Quellen, deren Untersuchungen mit z. T. anderen Plasmaexpandern (unterschiedliche Substanzen, Präparate mit anderem Molekulargewicht, anderer Molekulargewichtsverteilung bzw. älteren Chargen) durchgeführt wurden.
2. In den Voruntersuchungen sahen wir die Tubulusnekrosen zwar nach Dextran 40 (Rheomacrodex) und Gelatine (Haemaccel), nicht aber nach hochmolekularem Dextran (Macrodex), wie in einigen der oben angegebenen Stellen.
3. Diese Befunde wurden unter wesentlich eingreifenderen Versuchsbedingungen erzielt:
Langzeitischämie,
50 %iger Blutersatz,
Mehrfachinfusionen.
Unsere Befunde traten dagegen nach einer einmaligen, relativ geringen Dosis auf.
4. Wir konnten in den Nieren kaum reaktive Veränderungen feststellen. Nekrotisches Material wirkt normalerweise als physikalischer und chemischer Fremdkörper und führt zu einer reaktiven Entzündung mit haemorrhagischem Randsaum und perifokaler Degeneration. Bei größeren Nekrosen wären nach einigen Wochen Narben und oberflächliche Verwachsungen als Folgezustand zu sehen (141, 163).
Ein Färbeartefakt oder Fixationsfehler schienen aber ausgeschlossen, da sich der Kernfärbbarkeitsverlust meist auf einzelne Rindenbezirke beschränkte und sich die Glomerula und Sammelrohre in diesem Bereich und auch der Rest der Tubulusepithelien normal anfärbten. Auch waren in den Leberpräparaten und den Mäusenierenpräparaten,

die zur gleichen Zeit in denselben Arbeitsgängen mitfixiert und mitgefärbt wurden, keine entsprechenden Veränderungen festzustellen. Gegen einen Fehler in der Fixation sprachen außerdem der deutliche Befall einzelner Tubuli und die Tatsache, daß gerade subkapsuläre und nierenbeckennahe Bezirke, die ja bei einem Fixationsfehler zuerst betroffen wären, sich meist einwandfrei anfärbten.

Diese Überlegungen ließen uns die Befunde in einer Grosserie überprüfen.

Dabei sollten folgende Punkte abgeklärt werden:

1. Sind die Veränderungen überhaupt reproduzierbar?
2. Sind sie stoffspezifisch bzw. für welche der gängigen Plasmaexpander lassen sich solche Veränderungen nachweisen?
3. Treten sie nur bei Ratten auf?
4. Spielt die Applikationsart bzw. Anflutzeit eine Rolle?
5. Wie stark hängen sie von der Dosis ab?
6. Nach welcher Zeit treten sie auf?
7. Sind sie reversibel bzw. wie sehen die Folgezustände aus?
8. Spielen doch Fixation und Färbemethoden eine Rolle?

Als Versuchsanordnung wurde deshalb durchgeführt:

Zu 1.: Die Versuchsbedingungen der Voruntersuchungen wurden als Ausgangspunkt beibehalten und folgendermaßen ergänzt:

Zu 2.: Es wurden alle gängigen Plasmaexpander untersucht. In dieser Arbeit sollen nur die Ergebnisse nach hochmolekularen Dextranpräparaten (Macro-dex, Schiwadex) berichtet werden.

Die Untersuchungen mit Dextran 40 werden in einer eigenen Arbeit vorgelegt⁺⁾ .

Als Kontrollen dienten 5 %ige Glukoselösung und physiologische Kochsalzlösung.

- Zu 3.: In der Voruntersuchung waren Kernfärbbarkeitsverluste nur bei Ratten aufgetreten, nicht aber bei Mäusen. Aus Kostengründen wurden diese Tierarten beibehalten.
- Zu 4.: Da die Aufnahme und Durchschleusung von Partikeln aus dem Peritonealraum der Ratte über die Lymphgefäße besonders des Omentums etwa 15 - 30 Minuten nach der Injektion belegt sind (99, 132a, 136), wurden, um eine langsamere Stoffaufnahme zu erreichen, die eher den Verhältnissen einer normalen Infusion entspricht, je eine Serie intraperitoneal und intravenös gespritzt.
- Zu 5.: Die Dosierungen wurden so gewählt, daß sie - bezogen auf das Körpergewicht - einerseits einer 1000 ml-Infusion bei einem normgewichtigen Patienten und außerdem einer relativ hohen Menge entsprechen.
- 1000 ml/70 kg = 0,014 ml/g
2 ml/200 g und 0,2 ml/20 g = 0,01 ml/g
4 ml/200 g und 0,4 ml/20 g = 0,02 ml/g
8 ml/200 g und 0,8 ml/20 g = 0,04 ml/g.
- Zu 6. und 7.: Die Lebensdauer nach der Injektion wurde nach der Zeit ausgerichtet, in der ernste Schäden aufgetreten und - falls sie reversibel sind - auch wieder verschwinden müßten. Als Anhalt dienten die Vorbefunde und die oben angegebene Literatur.

+) VESTWEBER, K.-H.: Morphologische Untersuchungen an Leber und Nieren nach Infektion niedermolekularen Dextrans im Tierversuch. Marburg, Dissertation (1974).

Zu 8.: Als Fixationen wurden Alkohol, Formalin und Carnoy, als Färbemethoden HE und PAS durchgeführt. Die PAS-Färbung wurde zwar in der Modifikation nach MOWRY und MILLICAN (124) angefertigt, doch waren wir uns bewußt, daß damit kein direkter färbetechnischer Nachweis von Dextran möglich ist. Sie diente außer zur Kontrolle der HE-Präparate zur besseren Darstellung und Beurteilung der Basalmembran.

Aus den Befunden lassen sich folgende Aussagen ableiten:

A Nieren

Zu 1.: Kernfärbbarkeitsverluste werden nicht festgestellt. Zwar finden sich in einzelnen Präparaten Tubulusabschnitte mit schwächerer Kernfärbung, doch sind die Kerne immer noch in normaler Struktur erkennbar und auch das Cytoplasma und die Membranen dieser Zellen zeigen keine pathologischen Veränderungen. Außerdem tritt diese schwächere Anfärbung auch bei den Kontrolltieren - unabhängig von Applikationsart, Dosis und Lebensdauer - als Einzelbefund auf, und zwar in sämtlichen Fixationen und Färbungen, doch nie in allen Präparaten eines Tieres. Hätte man nicht speziell nach solchen Veränderungen gesucht, würde man sie als färbetechnische Unregelmäßigkeit, die in einer so großen Anzahl von Schnitten immer vorkommt, gar nicht beachtet haben.

Im Gegensatz zu den Voruntersuchungen, in denen kaum reaktive Veränderungen beobachtet wurden, fallen Rundzellinfiltrate unterschiedlicher Ausprägung auf, die in diesem Zusammenhang zunächst den Verdacht aufkommen lassen, es könne sich dabei um leukocytaire Reaktionen handeln, wie sie durch denaturiertes Eiweiß von nekrotischem Gewebe hervorgerufen werden. Doch haben wir nach

hochmolekularem Dextran keine Tubulusnekrosen oder Kernfärbbarkeitsverluste feststellen können, und auch eine Zuordnung zu anderen Befunden ist nicht nachzuweisen.

Es handelt sich bei diesen Infiltraten um Einzelbefunde, die bei Ratten häufiger, bei Mäusen seltener sind und auch bei den Kontrolltieren auftreten. Sie reichen von kleinen Leukocytenansammlungen bis zu größeren Infiltrationen und Abscessen und entsprechen Folgezuständen nach Infektionen, die sich die Tiere bei der Aufzucht, beim Transport oder in unserem Tierstall zugezogen haben müssen. Als Hauptbefund tritt die hydropische Schwellung und Vakuolisierung der Tubuli contorti I in den Vordergrund, die bereits in den Vorbefunden beschrieben, aber wegen des Verdachtes schwerwiegender Veränderungen weniger beachtet wurden.

Zu 2.: Die Vakuolisierung wird sowohl nach den beiden Plasmaexpandern (Macrodex, Schiwadex) als auch nach Glukose beobachtet, wobei auffällt, daß nach Dextran die Epithelien der Tubuli contorti I mit größeren Vakuolen relativ dicht angefüllt scheinen, während nach Glukose die Vakuolen kleiner sind, aber weiter in die distalen Tubulusabschnitte bis in die Partes rectae reichen (Bild 5, 9). Nach physiologischer Kochsalzlösung liegen keine entsprechenden Veränderungen vor.

Zu 3.: Bei Ratten ist der Befund etwas ausgeprägter: Die Vakuolen sind häufiger und füllen teilweise die gesamte Zelle bis auf einen schmalen Randsaum aus, bei Mäusen erreichen sie nur selten Zellkerngröße.

Zu 4.: Zwischen den Befunden nach intravenöser und denen nach intraperitonealer Applikation bestehen keine Unterschiede, was den Untersuchungen von LINDNER (99) und PERSSON (136) entspricht.

Zu 5.: Während nach 2 ml und 4 ml noch eine Steigerung der Befunde feststellbar ist, bringt die Erhöhung auf 8 ml keine wesentliche weitere Änderung. Für die Dosierung bei Mäusen gilt Entsprechendes.

Zu 6. und 7.: Die Vakuolisierung ist bereits am 1. Tag nach der Injektion voll ausgebildet, am 3. Tag schon wieder im Abklingen und am 7. bzw. 14. Tag nicht mehr nachweisbar (Bild 5 - 7).

Irgendwelche Dauerschäden werden nicht beobachtet.

Zu 8.: Die Fixation mit Alkohol und Formalin zeigt keine wesentlichen Unterschiede. Die mit Carnoy fixierten Nieren sind wegen Organschrumpfungsercheinungen häufig nicht zu verwerten.

In der Literatur finden sich zahlreiche Angaben, die diesen Befunden entsprechen:

Die hydropische Schwellung und Vakuolisierung der proximalen Tubuli wurden nach Dextrangaben erstmals 1947 von GOLDENBERG, CRANE und POPPER (43) beschrieben.

Sie konnte nach allen Plasmaersatzpräparaten

(Dextran 70: 3, 38, 43, 59, 74, 95, 99, 103, 109, 118, 124, 125, 134/Dextran 40: 26, 27, 32, 34, 35, 41, 64, 65, 66, 76, 90, 109/Gelatine: 22, 46, 47, 48, 59, 63, 64, 66, 82, 84, 151/MFG: 23, 25, 52),

nach Saccharose (3, 16, 42, 75, 82, 118, 142, 149, 158, 161, 162),

nach Glukose (82, 118, 142),

nach Laevulose (91),

nach Inulin (82, 83, 150),

nach Mannitol (16, 25, 28, 87, 118)

nachgewiesen werden.

Pathogenetisch wurde zunächst eine hydropisch-vakuolige Zellentartung, d. h. eine vakuolige und ungeordnete Einwässerung durch energetische Insuffizienz (BECKER und NEUBERT, 12) als morphologisches Äquivalent einer Zellschädigung angenommen.

ALLEN (3) vermutete einen osmotischen Gradienten zwischen Lumen und Cytoplasma und benannte das Erscheinungsbild 'osmotische Nephrose'.

KIEF (81) hingegen sah darin eine Transporteinrichtung aus einer Pinocytose, einer Durchschleusung durch die Zelle in membranbegrenzten Vakuolen und einer Abgabe in den Interstitialraum, die besser reabsorptive Vakuolisierung genannt werden sollte. Die Vakuolenbildung ist demnach ein Zeichen einer intakten Rückresorptionsfähigkeit. GLOOR (42) konnte nachweisen, daß der Vakuolisierungsgrad von der dargebotenen Menge, nicht aber von der Konzentration der Lösung abhängt, daß also nicht die Hyperosmolarität der Lösung, sondern die Substanz als solche für die Vakuolisierung verantwortlich ist. Eine Einschränkung der Phenolrotausscheidung bei vermehrtem Substratangebot weist auf eine temporäre Blockierung der Hauptstückepithelien hin. GLOOR vermutete als gemeinsame Ursache einen Mangel der für den Transport notwendigen Fermente und unterschied verschiedene Gruppen von auslösenden Substanzen:

- 1) Fermente primär nicht vorhanden
(körperfremde Substanzen)
- 2) Fermente erschöpft
(Überlastung, Nierenschädigung durch Schock)
- 3) Fermente zerstört.

Nach JANSSEN (76) verstärkt deswegen auch eine Vorschädigung oder schlechte Stoffwechsellage der Tubulusepithelzellen (Azotämie, Anämie) das Ausmaß der Nephrose, weil dann die metabolische Aktivität vermindert ist.

Daß solche Veränderungen selbst nach hohen Dosen und chronischer Applikation von Dextran reversibel sind, belegen auch die Untersuchungen von SCHULZE und LÖWE (144), die Albinoratten 51 Tage lang je 4 ml Dextran 70 injizierten und weder licht- noch elektronenmikroskopisch auffällige pathologische Befunde an den Nieren feststellen konnten. Für eine nephrotoxische Wirkung liegen keine Anhaltspunkte vor.

B Leber

In sämtlichen Gruppen finden sich Rundzellinfiltrate unterschiedlicher Ausprägung. Bei den Ratten reichen sie bis zu größeren Abscessen, bei den Mäusen treten lediglich kleine Zellansammlungen auf. Da diese Befunde vereinzelt völlig unabhängig von Dosierung und Lebensdauer sowohl bei mit Dextran als auch mit Glukose und physiologischer Kochsalzlösung behandelten Tieren vorliegen, handelt es sich offensichtlich um leichte chronische Infektionen, die bei dem verwendeten Tiermaterial gehäuft auftreten. Ähnliche Befunde wurden kurze Zeit nach unserer Serie von einer anderen Arbeitsgruppe bei dem gleichen Tierstamm festgestellt. Ob diese Infiltrate und Abscesse vielleicht zum Teil den von LINDNER (103, 104) beschriebenen Zellproliferationen in der Leber nach Gaben makromolekularer Substanzen entsprechen, läßt sich nicht sicher entscheiden, ist aber wegen der Unregelmäßigkeit der Befunde und der Verteilung auch auf die Normaltiere unwahrscheinlich. Leberzellnekrosen werden nicht beobachtet. Die Schwellung der Parenchymzellen mit einer schaumigen Auflockerung des Cytoplasmas bleibt, da sie bei sämtlichen Tieren auftritt, unklar.

FRIEDRICH et al. (37, 38) sahen noch 6 Wochen nach der Applikation von Dextran 70 bei Kaninchen Schaumzellen in der Leber. Sie vermuteten darin eine Speicherung des Dextrans, die zu einer vorübergehenden Verdrängung des Glykogens führen könne.

SCHULZE und LÖWE (144) beschrieben ebenfalls schaumig aufgelockerte Parenchymzellen. Elektronenmikroskopisch zeigte sich eine massive Einlagerung osmiophoben Materials. In parallel durchgeführten Versuchen zum Verhalten der Hexobarbital-Schlafzeit wurde an solchen Versuchstieren eine funktionelle Minderung der enzymatischen Abbauvorgänge in der Leber festgestellt.

GLOOR (42) beobachtete nach Saccharose bei Kaninchen zwar auch eine Schwellung und wasserklare Aufhellung der Leberparenchymzellen, maß diesen Veränderungen aber keine Bedeutung bei, da sie auch bei normalen Tieren auftraten.

VI ZUSAMMENFASSUNG:

In Voruntersuchungen wurden bei Albinoratten nach Injektionen von Plasmaexpandern auf der Basis von niedermolekularem Dextran (Rheomacrodex) und Gelatine (Haemaccel) an den Nieren einzelner Tiere Kernfärbbarkeitsverluste im Bereich der Tubuli contorti I beobachtet, die dem Bild einer Tubulusnekrose entsprechen.

In der Leber traten Infiltrate um Einzelzellnekrosen auf.

Im Rahmen einer Großserie wurden daraufhin alle gängigen Plasmaexpander und als Kontrollen 5 %ige Glukose und physiologische Kochsalzlösung untersucht. In dieser Arbeit werden die Befunde nach Dextran 70-Präparaten (Macrodex, Schiwadex) berichtet.

Die Infusionslösungen wurden Albinoratten und -mäusen in Vergleichsserien intravenös und intraperitoneal in steigender Dosierung injiziert. Die Tiere wurden nach 1, 3, 7 und 14 Tagen getötet und Leber und Nieren histologisch untersucht. Um fixations- und färbungsbedingte Artefakte auszuschließen, wurden die Organe jeweils in Alkohol, Formalin und Carnoy fixiert und in HE und PAS gefärbt.

Folgende Befunde wurden erhoben:

- 1) Die Nieren zeigen nach Plasmaexpandern und Glukose eine reabsorptive Vakuolisierung der proximalen Tubuli, die bereits am 1. Tag nach der Injektion vollständig ausgebildet, am 3. Tag bis auf geringe Reste abgeklungen und nach 7 und 14 Tagen nicht mehr nachweisbar ist.

Während die Vakuolen bei den mit Dextran behandelten Tieren nur in den Tubuli contorto I, dafür aber umfangreicher und in größerer Anzahl auftreten, reichen sie nach Glukose entsprechend GLOOR (42) weiter nach distal bis in die Partes rectae, sind aber kleiner und weniger.

- 2) Kernfärbbarkeitsverluste oder Nekrosen treten nicht auf. Ein Anhalt für eine nephrotoxische Wirkung von Dextran besteht nicht.
- 3) Auch in der Leber lassen sich keine Nekrosen oder andere schwerwiegende Schädigungen feststellen.
- 4) Die in Leber und Nieren vereinzelt auftretenden Rundzellinfiltrate müssen als Ausdruck leichter chronischer Infektionen gewertet werden.
- 5) Ratten und Mäuse weisen keine unterschiedlichen Befunde auf, allerdings sind die Befunde bei Ratten meist etwas ausgeprägter.
- 6) Ein morphologisch faßbarer Unterschied zwischen intravenöser und intraperitonealer Applikation besteht nicht.

VII BILDANHANG:

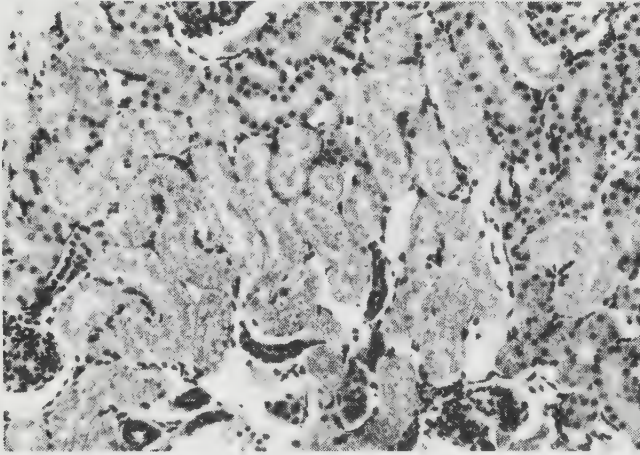


Bild 1:

Rattenniere 1 Tag nach Injektion von 4 ml Haemaccel.
Färbung: H.E. Vergrößerung 190-fach.
Schaumig aufgequollene und ausgeprägt vakuolisierte
Epithelien im Bereich der proximalen Tubuli.
Die Kerne dieser Tubuli stellen sich nicht dar, wäh-
rend die Kerne der Glomerula, des Interstitiums und
der restlichen Tubulusanteile sich normal anfärben.

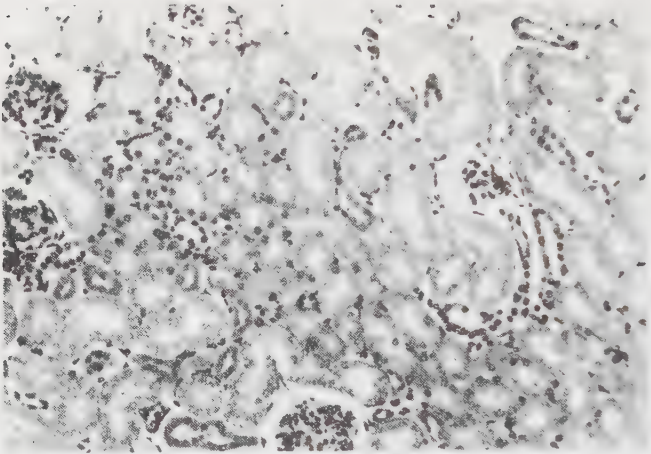


Bild 2:

Rattenniere 3 Tage nach Injektion von 4 ml Rheomacrodex.

Färbung: H.E. Vergrößerung: 190-fach.

Die proximalen Tubuli sind stark geschwollen und dicht mit feinen Vakuolen angefüllt. Die Kerne färben sich nicht oder nur schemenhaft an.

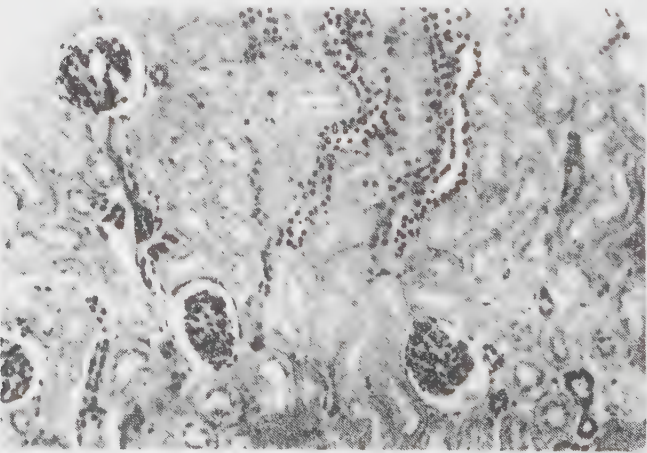


Bild 3:

Rattenniere 7 Tage nach Injektion von 8 ml Rheomacrodex.

Färbung: H.E. Vergrößerung 190-fach.

Fast vollständiger Verlust der Kernfärbbarkeit der proximalen Tubulusepithelien. Die Zellen sind amorph und strukturlos.

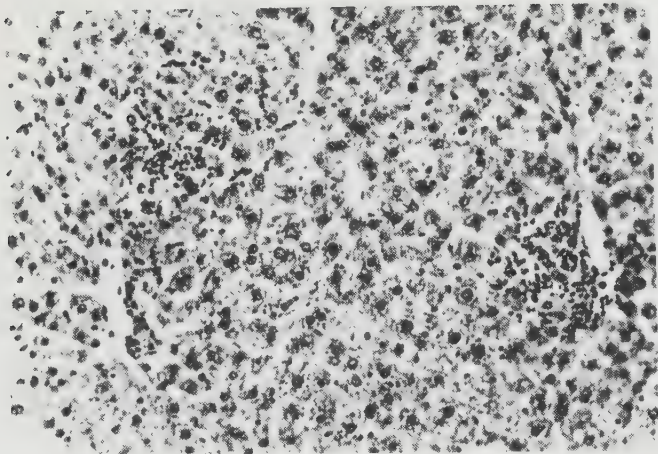


Bild 4:

Mäuseleber 7 Tage nach Injektion von 0,8 ml Haemaccel.
Färbung: H.E. Vergrößerung 190-fach.
Deutliches Oedem der Leberparenchymzellen mit scholligem Cytoplasma. Infiltrate um Einzelzellnekrosen.

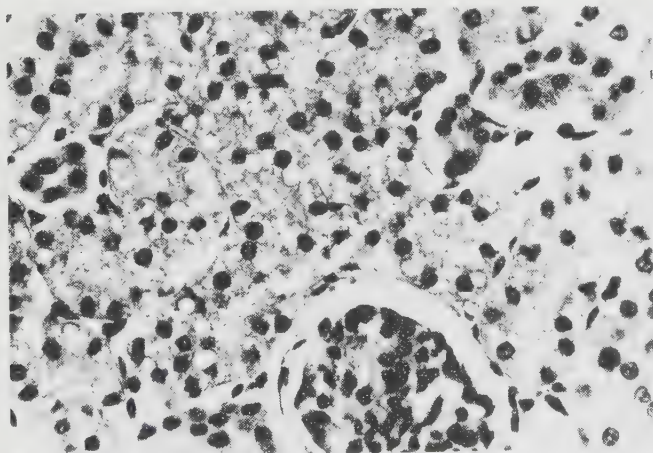


Bild 5:

Rattenniere 1 Tag nach Injektion von 8 ml Macrodex.
Färbung: H.E. Vergrößerung 480-fach.
Die Epithelzellen der proximalen Tubuli sind schaumig aufgequollen und mit etwa zellkerngroßen Vakuolen angefüllt, die die Zellkerne teilweise eindellen.

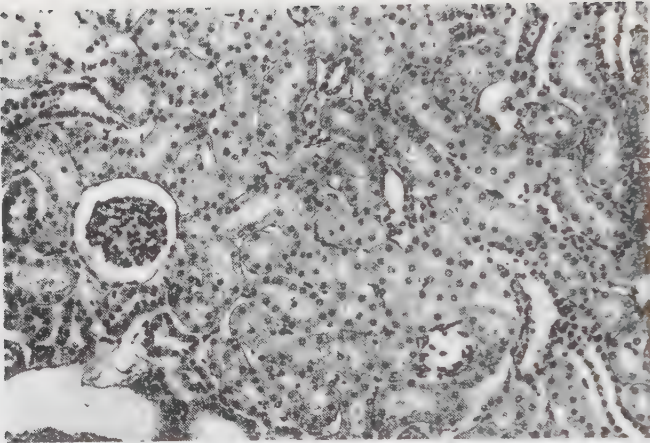


Bild 6:

Rattenniere 3 Tage nach Injektion von 2 ml Macrodex.
Färbung: H.E. Vergrößerung 190-fach.
Schaumig aufgelockerte Zellstruktur. Vakuolen klein,
größtenteils gerade erkennbar.

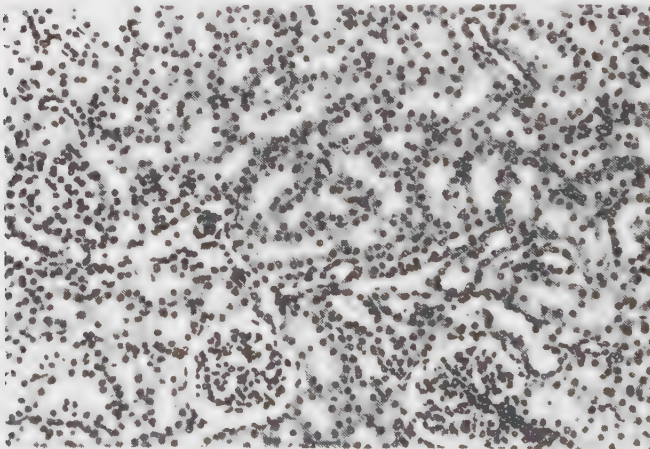


Bild 7:

Rattenniere 7 Tage nach Injektion von 8 ml Macrodex.
Färbung: H.E. Vergrößerung 190-fach.
Unauffällige Nierenstruktur.

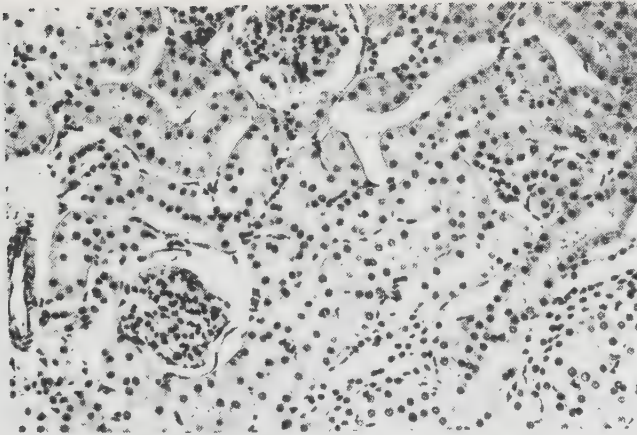


Bild 8:

Rattenniere 1 Tag nach Injektion von 8 ml 5 %iger Glukoselösung.

Färbung: H.E.

Vergrößerung 190-fach.

Schaumig aufgelockertes Cytoplasma der proximalen Tubulusepithelien mit zahlreichen Vakuolen unter Zellkerngröße.

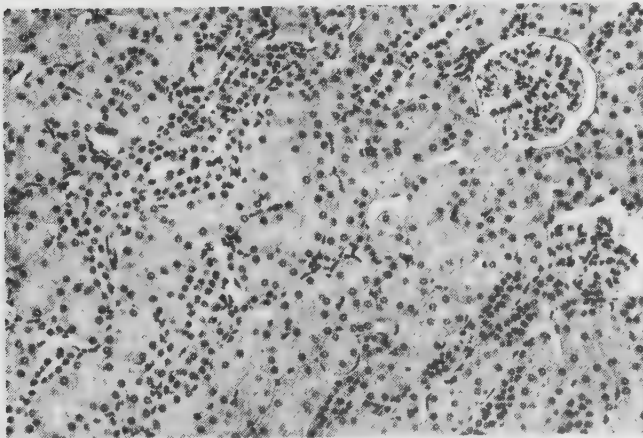


Bild 9:

Rattenniere 3 Tage nach Injektion von 8 ml 5 %iger Glukoselösung.

Färbung: H.E.

Vergrößerung 190-fach.

Leichte Schwellung und Auflockerung der proximalen Tubulusepithelien. Vakuolisierung weitgehend abgeklungen.

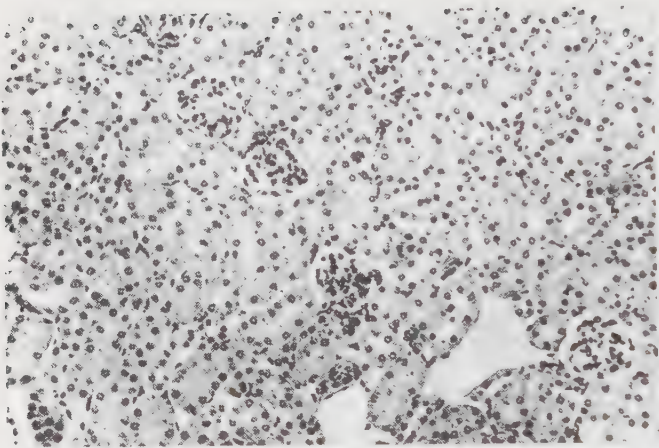


Bild 10:

Mäuseniere 1 Tag nach Injektion von 0,8 ml Macrodex.
Färbung: H.E. Vergrößerung 190-fach.
Schaumig aufgelockerte Tubulusepithelien mit bis
zellkerngroßen Vakuolen.

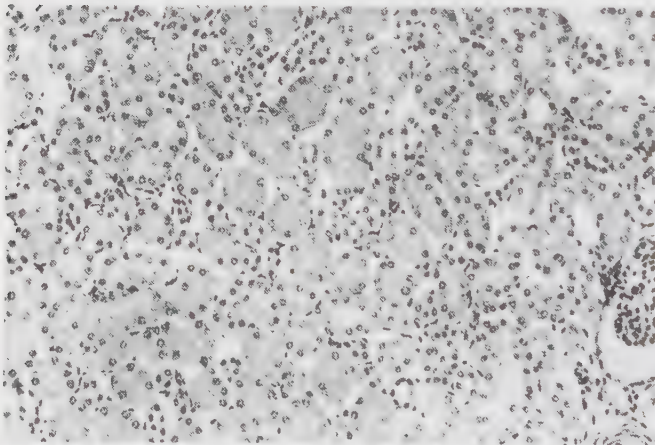


Bild 11:

Mäuseniere 1 Tag nach Injektion von 0,2 ml 5 %iger
Glukoselösung.
Färbung: H.E. Vergrößerung 190-fach.
Die proximalen Tubulusepithelzellen sind schaumig auf-
glockert. Die Vakuolen sind kleiner als die bei den
mit Dextran behandelten Mäusen, lassen sich aber bis
in die Partes rectae nachweisen.

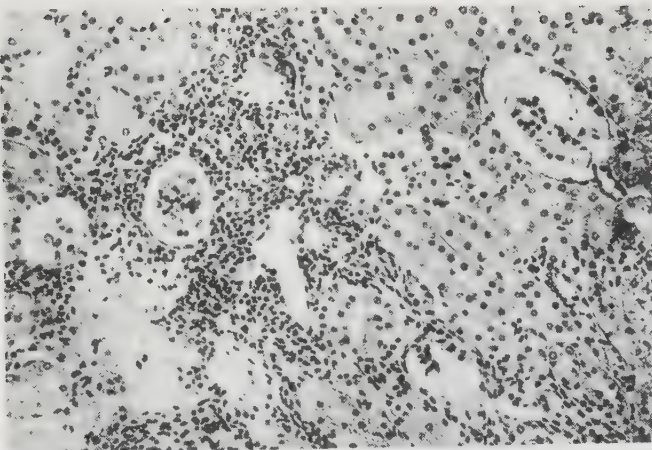


Bild 12:

Rattenniere 14 Tage nach Injektion von 2 ml 5 %iger
Glukoselösung.

Färbung: H.E. Vergrößerung 190-fach.

Ausgedehntes Rundzellinfiltrat in der Nierenrinde.

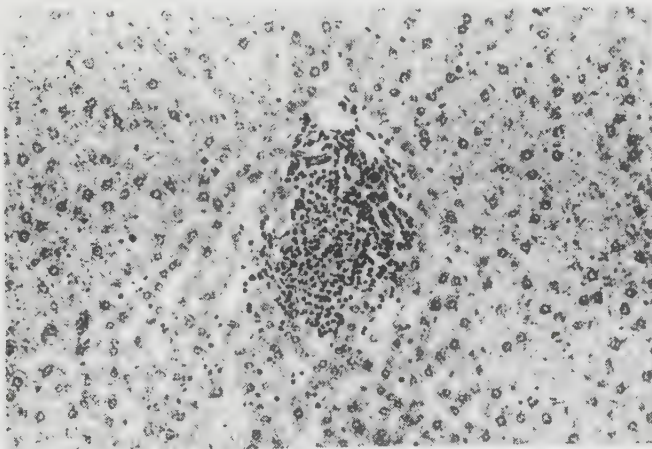


Bild 13:

Rattenleber 3 Tage nach Injektion von 2 ml Macrodex.
Färbung: H.E. Vergrößerung 190-fach.

Schollig aufgelockertes Cytoplasma der Leberparenchym-
zellen. Zentroacinär gelegenes Rundzellinfiltrat.

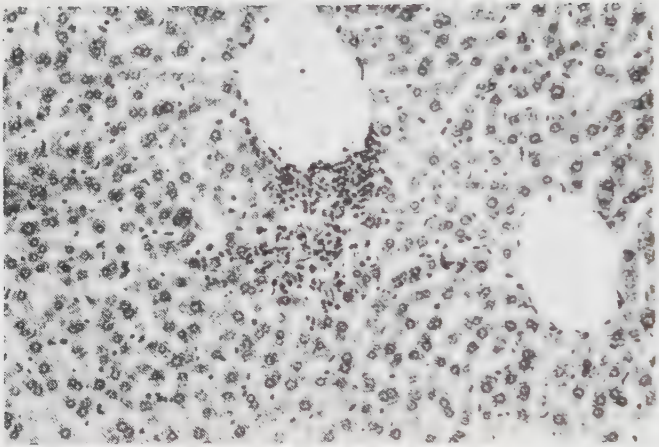


Bild 14:

Mäuseleber 1 Tag nach Injektion von 0,2 ml physiologischer Kochsalzlösung.

Färbung: H.E. Vergrößerung 190-fach.

Infiltration am Rand einer Lebervene.

VIII LITERATUR

1. AHNEFELD, F.W., M.HALMAGYI, K.UEBERLA: Untersu-
chungen zur Bewertung kolloidaler Volumen-
ersatzmittel
Anaesthesist 14, 137 (1965)
2. ADELSON, E., W.CROSBY, W.ROEDER: Further studies
of a hemostatic defect caused by intravenous
dextran
J. lab. clin. Med. 45, 441-448 (1955)
3. ALLEN, A.C.: The kidney
New York, Grune & Stratton (1962) 2.Edition
4. ALMGARD, L.E., S.O.LILJEDAHN, B.NYLEN: Electric
burns of the abdomen
Acta chir. scand. 130, 550-559 (1965)
5. ANMON, R.: Das Vorkommen von Dextranase im mensch-
lichen Gewebe
Enzymologia 25, 245-251 (1963)
6. ARTURSON, G., K.GRANATH, L.THOREN, G.WALLENISUS:
The renal excretion of low molecular weight
dextran
Acta chir. scand. 127, 543-551 (1964)
7. ARTURSON, G.: Dextran: Plasma volume expanders -
clinical experience with low molecular
weight preparations
Bibl. haemat. 29, 914-926 (1968)
8. ARTZ, C.P., J.M.HOWARD, J.P.FRAWLEY: Clinical
observations on the use of dextran and modi-
fied fluid gelatin in combat casualties
Surgery 37, 612-621 (1955)
9. APPEL, W.: Chemie und Biochemie klinischer Dextrane
Ref., Dextran Symposium, Krems (1969)
10. BAYLISS, W.M.: Methods of raising a low arterial
pressure
Proc. roy. Soc. B. 89, 381 (1916)

11. BAYLISS, W.M.: The action of gum aracia on the circulation
J. Pharm. exp. Ther. 15, 29 (1920)
12. BECKER, V., D.NEUBERT: Über die Entstehung der hydropisch-vakuolären Zellentartung
Beitr. path. Anat. 120, 319 (1959)
13. BERGENTZ, S.-E., T.FALKHEDEN, S.OLSSON: Diuresis and urinary viscosity in dehydrated patients: Influence of dextran 40000 with and without mannitol
Ann. Surg. 161, 582-586 (1965)
14. BIRKE, G., S.O.LILJEDAHN: Nierenschädigungen bei ausgedehnten Verbrennungen mit Berücksichtigung der Behandlung mit Rheomacrodex
Schweiz. med. Wschr. 96, 525-533 (1966)
15. BLOOM, F.L.: Present status of plasma volume expanders in the treatment of shock
Arch. Surg. 63, 739-741 (1951)
16. BOHLE, A., CH.ATZLER, R.SANWALD, E.KLESMANN, J.PLEWA: Beitrag zur Morphologie der Niere bei osmotischer Diurese
Z. ges. exp. Med. 135, 481-504 (1962)
17. BRASS, H.: Plasmaexpander und Nierenfunktion
Deutsch. med. Wschr. 94, 925 (1969)
18. BULL, J.P., C.R.RICKETTS, J.R.SQUIRE, W.D'A.MAY¹ COCK, S.J.L.SPOONER, P.L.MOLLISON, J.C.S.PATERSON: Dextran as a plasma substitute
Lancet I, 134-143 (1949)
19. CAMPBELL, D.H., J.B.KOEPLI, L.PAULING, N.ABRAHAMSON, W.DANDLKER, G.A.FELGEN, F.LANNI, A.LE ROSEN: The preparation and properties of a modified gelatin (oxypolygelatin) as an oncotic substitute for serum albumin
Texas Rep. Biol. Med. 9, 235 (1951)

20. CARBONE, J.V., L.L.UZMAN, J.C.PLOUGH: Changes in serum proteins produced by infusions of dextran
Proc. Soc. exp. Biol. 90, 68-70 (1955)
21. CARGILL, W.H., H.D.BRUNER: Metabolism of C¹⁴labelled dextran in the mouse
J. Pharmacol. 103, 339-341 (1951)
22. COTTIER, H.: Vergleichende histologische Untersuchungen über die Wirkung wiederholter intravenöser Injektionen größerer Mengen von isogenem Blutplasma und Physiogel bei Mäusen
Helv. chir. Acta 33, 376 (1966)
23. CZOK, G., K.TRAENKNER, G.SIEBERT, W.KIECKEBUSCH, K.LANG: Biochemische, physiologische und morphologische Untersuchungen über "Modifizierte, flüssige Gelatine (AFG)", ein Blutersatzmittel
Klin. Wschr. 37, 511-519 (1959)
24. DANIEL, W.J., S.D.MOHA ED, N.A.MATHESON: Treatment of mesenteric embolism with dextran 40
Lancet I, 567-569 (1966)
25. DICK, W.: Vor- und Nachteile der Dextranpräparate, Indikationen und Kontraindikationen
In: Akute Volumen- und Substitutionstherapie
Workshop Timmendorfer Strand
München, J.F.Lehmann (1971)
26. DIOMI, P., A.ENGBERG, J.L.E.ERICSSON, N.A.MATHESON, J.N.NORMAN, J.A.SHRARER: Studies on renal tubular morphology, toxicity and function after large doses of dextran 40 in dog
Acta chir. scand. 135, 345-355 (1969)
27. DIOMI, P., J.L.E.ERICSSON, N.A.MATHESON, J.A.SHEARER: Studies on renal tubular morphology and toxicity after large doses of dextran 40 in the rabbit
Lab. Invest. 22, 355-360 (1970)

28. DI SKALA, V.A., W.MAUTNER, J.A.COHEN, M.F.LEVITT,
J.CHURG, ST.L.YUNIS: Tubular alterations produced
by osmotic diuresis with mannitol
Ann. Int. Med. 63, 767-775 (1965)
29. EBERT, K.H.: Physikalische und chemische Eigen-
schaften von Plasmaexpandern
In: K.LAAG, R.FREY, M.HALLAGYI: Infusions-
therapie,
Berlin-Heidelberg-New York; Springer (1966)
30. EBERT, K.H., G.SCHUNK, R.SCHOLZ: Untersuchungen
über das Schicksal von Dextran im Organis-
mus von Meerschweinchen
Z. klin. Chem. klin. Biochem. 6, 435 (1968)
31. EICHLER, J., G.STEPHAN: Vergleichende Untersu-
chungen nach Infusionen von Plasmaexpandern
Münch. med. Wschr. 109, 1420-1425 (1967)
32. ENGBERG, A., J.L.E.ERICSSON: Effects of dextran 40
on proximal renal tubule. Electronmicroscopic
and cytochemical studies in the mouse
Acta chir. scand. 135, 263-274 (1969)
33. EVANS, L.A.J., N.W.RAMSEY: Absorption studies on
radioactive iron-dextran in pregnancy
Lancet II, 1192-1196 (1957)
34. FAVRE, A., A.GIROMINI, J.C.GERSTER, X.SAVOY:
Anurie associée à l'administration de Dextran
de faible poids moléculaire
Schweiz. Med. Wschr. 98, 1982-1984 (1968)
35. FILLASTRE, J.-P., F.MIGNON, J.-D.SRAER, L.MOREL-
MAROGER, G.RICHET: Insuffisance rénale aiguë rever-
sible après traitement prolongé par le Dextran
Presse med. 75, 2535-2538 (1967)
36. FISCHER, M., H.WIMMER: Aktivierung des fibrinoly-
tischen Systems durch niedermolekulares Dextran
Bibl. haemat. fasc. 23, 1278 (1965)

37. FRIEDRICH, H.W., R.SCHAUTZ, H.L.DU MONT: Klinische und experimentelle Untersuchungen über Dextran Anaesthesist 1, 144-149 (1952)
38. FRIEDRICH, H.W., R.SCHAUTZ, H.L.DU MONT: Tierexperimentelle Untersuchungen nach Dextranapplikation Anaesthesist 4, 68-71 (1955)
39. GABLER, G.: Über die Transformation des Chondrioms bei Speicherung makromolekularer Stoffe (Dextran, Periston) Elektronenmikroskopische Untersuchungen am Reticuloendothel der Rattenmilz Virchows Arch. path. Anat. 333, 230-240 (1960)
40. GABLER, G., F.JUNG: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Morphologie der Speicherung makromolekularer Stoffe (Dextran, Periston) in der Milz Acta biol. med. germ. 4, 492-500 (1960)
41. GIROMINI, M., P.JUNGERS, H.DUCROT: Anurie provoquée par la Perfusion de Dextran de faible poids moléculaire Presse med. 75, 2561-2562 (1967)
42. GLOOR, B.: Tierexperimentelle Untersuchungen über Morphologie, Pathogenese und funktionelle Bedeutung der Zuckerspeicherniere Z. ges.exp. Med. 139, 33-57 (1965)
43. GOLDENBERG, M., R.D.CRANE, H.POPPER: Effect of intravenous administration of dextran, a macromolecular carbohydrate in animals Amer. J. clin. Path. 17, 939-948 (1947)
44. GRAY, I., P.K.SITERY, E.J.PULOSKI: Metabolism of plasma substitute; dextran (Macrodex) Proc. Soc. exp. Biol. a. Med 77, 626-631 (1951)

45. GRAY, I.: Metabolism of plasmaexpanders studied with carbon 14 labelled dextran
Amer. J. Physiol. 174, 462 (1953)
46. GRIEM, W., CZOK, G., K.LANG: Histologische und physiologische Untersuchungen an Ratten nach Verabreichung des Plasmaexpanders Gelifundol
Anaesthesist 13, 321-324 (1964)
47. GRIEM, W., G.CZOK, K.LANG: Histologische und physiologische Untersuchungen an Ratten nach Haemaccel- und Rattenserum-Injektionen
Anaesthesist 13, 324-330 (1964)
48. GRIEM, W., G.CZOK, K.LANG: Histologische und physiologische Untersuchungen an Ratten nach Verabreichung des Plasmaexpanders Plasmagel
Anaesthesist 13, 330-333 (1964)
49. GRÖNWALL, A., B.INGELMAN: Untersuchungen über Dextran und sein Verhalten bei parenteraler Zufuhr I
Acta physiol. scand. 7, 97 (1944)
50. GRÖNWALL, A., B.INGELMAN: Untersuchungen über Dextran und sein Verhalten bei parenteraler Zufuhr II
Acta physiol. scand. 9, 1 (1945)
51. GRÖNWALL, A.: Erfahrungen mit einer kolloidalen Infusionslösung (Macrodex)
Dtsch. med. Wschr. 76, 1023-1027 (1951)
52. GRÖNWALL, A.: Dextran and its use in colloidal infusion solutions
Uppsala: Almqvist & Wiksell (1957)
53. GRÖNWALL, A., H.HINT, B.INGELMAN: Dextran plasma volume expanders: chemistry and biological activities
Bibl. haemat 29, 874-882 (1968)
54. GRÖNWALL, A.: Antigenicity of Swedish clinical dextran (Macrodex)
Acta Soc. Med Ups. 64, 244-248 (1959)

55. GRUBER, U.F.: Blutersatz
Berlin-Heidelberg-New York, Springer (1968)
56. GRUBER, U.F., W.W.RITTMANN: Volumentherapie beim Schock
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 77, 1243-49 (1971)
57. HALLWACHS, O., H.LUTZ: Die Nierenfunktion nach Infusion von Dextran- und Gelatine-Präparaten ohne und mit Zusatz von THAM im experimentellen hämorrhagischen Schock
Langenbecks Arch. klin. Chir. 318, 14-23 (1967)
58. HÄNNGREN, A., E.HANSSON, S.ULLBERG, B.ABERG: Fate of injected dextran labelled with tritium in mice
Nature 184, 373-374 (1959)
59. HARTMANN, F.W.: Tissue changes following the use of plasma substitutes
Arch. Surg. 63, 728-738 (1951)
60. HÄSSIG, A.: Plasmaexpander
Helv. chir. Acta 33, 335-341 (1966)
61. HECHT, G., H.WEESE: Periston, ein neuer Blutflüssigkeitseratz
Münch. med. Wschr. 90, 11 (1943)
62. HOGAN, J.J.: The intravenous use of colloidal (gelatin) solutions in shock
J. Amer. med. Ass. 64, 721 (1915)
63. HÖLSCHER, B.: Funktionelle und histologische Untersuchungen zur Wirkung eines modifizierten hochmolekularen Gelatinepräparates auf die Niere
Chirurg 39, 228-230 (1968)
64. HÖLSCHER, B.: Über die Wirkung von Volumenersatzmitteln auf die Niere bei akutem Blutvolumenmangel
Chirurg 39, 178-181 (1968)

65. HÖLSCHER, B.: Vergleichende funktionelle und lichtmikroskopische Untersuchungen zur Wirkung extremer Blutverdünnung mit Rheomacro-dex, Haemacel oder Totofusin auf die Niere
Langenbecks Arch. clin. Chir. 320, 100 (1968)
66. HÖLSCHER, B.: Über die Langzeitwirkung eines 50%igen isovolämischen Blutersatzes mit 10% Rheomacro-dex in 0,9% NaCl oder Haemacel auf die Niere
Langenbecks Arch. clin. Chir. 327, 1038 (1970)
67. HUEPER, W.C.: Experimental carcinogenic studies in macromolecular chemicals. I Neoplastic reactions in rats and mice after parenteral introduction of polyvinyl pyrrolidones
Cancer 10, 8-18 (1957)
68. HUEPER, W.C.: Carcinogenic studies on water-soluble and insoluble macromolecules
Arch. Path. 67, 589-617 (1959)
69. HUMMEL, TH., K.H.MÜLLER, E.SCHRICKEL: Verhalten von Blutvolumen und Gerinnungsfaktoren vor und nach Gabe von Plasmasubstituten bei über 50jährigen Patienten
Z. prakt. Anaesth. 2, 92-99 (1969)
70. HURWITZ, S.H.: Intravenous injections of colloidal solutions of acacia in hemorrhage
J. Amer. med. Ass. 68, 699 (1917)
71. HÜSSELMANN, H.: Speicherungerscheinungen beim Menschen nach Periston
Klin. Wschr. 30, 801-808 (1952)
72. INGELMAN, B.: Dextran and its use as a plasmasubstitute
Acta chem. scand. 1, 731-738 (1947)
73. JAENIKE, J.R., CH.WATERHOUSE: Metabolic and hemodynamic changes induced by the prolonged administration of dextran
Circulation 11, 1-13 (1955)

74. JAMES, J.A., C.T.ASHWORTH: Some features of glomerular filtration and permeability revealed by electronmicroscopy after intraperitoneal injektion of dextran in rats
Amer. J. Path. 38, 515 (1961)
75. JANIGAN, D.T., A.SANTAMARIA: A histochemical study of swelling and vacuolation of proximal tubular cells in sucrose nephrosis in the rat
Amer. J. Path 39, 175 (1961)
76. JANSSEN, C.W.: Osmotic Nephrosis: A clinical and experimental investigation
Acta Chir.Scand. 134, 481-487 (1968)
77. JÓZSA, L., M.PERNOCZKY, G.LUSZTIG: Histologische Beobachtungen bei Behandlungen mit Dextran und bei experimenteller Cholesterinsklerose
Zbl. allg. Path. path. Anat. 103, 200 (1962)
78. KABAT, E.A., G.M.TURINO, A.B.TARROW, P.H.MAURER: Studies on the immuno-chemical basis of allergic reaktions to dextran in man
J. clin. Invest. 36, 1160 (1957)
79. KABAT, E.A., A.E.BEZER: The effect of variation in molecular weight on the antigenicity of dextran in man
Arch. Biochem. 78, 306, (1958)
80. KARLSON, K.E., A.A.GARZON, G.W.SHAFTAN, CH.-J CHU: Increased blood loss associated with administration of certain plasma expanders: Dextran 75, Dextran 40, and hydroxyethyl starch
Surgery 62, 670-678 (1967)
- 81.KIEF, H.: Untersuchungen zur sog. osmotischen Nephrose
Klin. Wschr. 44, 793-794 (1966)
82. KIEF, H., K.ENGELBART: Reabsorptive Vacuolisation der gewundenen Nierenhauptstücke
Frankf. Z. Path. 75, 53-65 (1966)

83. KIEF, H., P.HAJDÚ, K.ENGELBART: Reabsorptive Vaku-
olisation (sog. osmotische Nephrose) nach
Inulin
Frankf. Z. Path. 77, 12-19 (1967)
84. KIEF, H.: Morphological findings following single
or multiple administration of gelatin plasma
substitutes
Bibl. haemat. 33, 367-379 (1969)
85. KLÜTSCH, K., A.HEIDLAND, H.KAMMERER: Nierenfunk-
tion nach Infusion von niedermolekularem
Dextran
Med. Klin. 60, 464-466 (1965)
86. KLÜTSCH, K., A.HEIDLAND: The influence of various
volume expanders on renal function during
hypo- and normovolemia
Bibl. haemat. 33, 380-397 (1969)
87. LAMPE, W.T.: Experiences with mannitol: An osmotic
diuretic
Angiology 16, 271-280 (1965)
88. LANDERER, O.: Über Transfusion und Infusion
Langenbecks Arch. klin. Chir. 34, 807 (1887)
89. LANGDELL, R.D., E.ADELSON, F.W.FURTH, C.W.H.CROSBY:
Dextran and prolonged bleeding time
J. Amer. Med. Ass. 166, 346-351 (1958)
90. LANGSJOEN, F.H.: Observations in the excretion
of low molecular dextran
Angiology 16, 148-153 (1965)
91. LANZ, R., H.U.ZOLLINGER: Ein Fall von postoperati-
ver Anurie bei hydropischer Degeneration der
Nierentubuli durch Zuckerspeicherung
Schweiz. med. Wschr. 85, 1078- 1080 (1955)
92. LEWIS, J.A., J.L.F.SZETO, W.L.BAYER, M.TAKAORI,
P.SAFAR: Severe hemodilution with hydroxyethyl
starch and dextran
Arch. Surg. 93, 941-950 (1966)

93. LINDBERG, H.A., M.H. WALD, M.H. BARKER: Renal changes following administration of hypertonic solutions
Arch. Int. Med. 63, 907-918 (1939)
94. LINDNER, J.: Experimentelle Untersuchungen zum Abbau von Polysacchariden in Lymphknoten
Verh. Dtsch. Ges. Path. 37, 197-202 (1953)
95. LINDNER, J.: Über das Schicksal des Dextrans im menschlichen Organismus
Verh. Dtsch. Ges. Path. 38, 162-172 (1954)
96. LINDNER, J.: Histochemische Untersuchungen über das Schicksal von Blutflüssigkeitsersatzmitteln im menschlichen und tierischen Organismus
Bibl. haemat. 5, 190-202 (1955)
97. LINDNER, J.: Über die Bedeutung und das Schicksal makromolekularer Stoffe im menschlichen Organismus mit besonderer Berücksichtigung des Dextrans
Ärztl. Forsch. 10, 275-298 (1956)
98. LINDNER, J.: Zur Pathologie des Blutflüssigkeitsersatzes
Arzneimittelforsch. 8, 569-570 (1958)
99. LINDNER, J.: Stoffwechsel des Dextrans aus der Sicht des Pathologen
Anaesthesist 8, 55-63 (1959)
100. LINDNER, J.: Die Pathologie der geschädigten Niere (und die Verwendung von Plasmaexpandern)
Anaesthesist 8, 254-261 (1959)
101. LINDNER, J., W. GUSEK: Elektronenmikroskopische Untersuchungen an Lymphknoten nach Dextranzufuhr
Frankf. Z. Path. 70, 367-388 (1960)
102. LINDNER, J.: Tierexperimentelle Untersuchungen zum Problem der sog. Polymerkrebse
Verh. Dtsch. Ges. Path. 44, 272-282 (1960)

103. LINDNER, J.: Morphologische Untersuchungen über
das Schicksal von Plasmaexpandern
In: K.HORWITZ, R.FREY: Schock und Plasmaexpander
Berlin-Göttingen-Heidelberg, Springer (1964)
104. LINDNER, J.: Morphologische Untersuchungen,
besonders zur Frage der langfristigen Toxizität
von Plasmaersatzpräparaten
In: K.HORWITZ: Plasmaersatzpräparate auf Gelatine-
basis, Stuttgart, Thieme (1968) 58-69
105. LINDNER, J.: Morphologie
Bibl. haemat. 37, 279-298 (1971)
106. LÖRGENZ, W., K.MESSEMER: Histaminfreisetzung beim
Menschen durch Epontol, Haemaccel, Histalog,
Pentagastrin und Insulin
Ref. Pharm. Ges. (1970)
107. LÜDERS, K., P.KONOLD, G.OTTEN, L.KOSLOWSKI, N.EICHEN-
SEHER: Postoperative Thromboembolieprophylaxe. Rando-
misierte, prospektive Untersuchung zum Vergleich
einer Thromboembolieprophylaxe mit Anticoagulan-
tien (Heparin-Marcumar) und Dextran 60(Macrodex)
Chirurg 44, 563-569 (1973)
108. LUNDGAARD-HANSEN, P., H.RIEDWYL, A.HÄSSIG: Vergleich
von Dextran und Gelatine als Plasmaersatzmittel
Anaesthesist 16, 206-215 (1967)
109. LUNDGAARD-HANSEN, P.: Nebenwirkungen von Plasma-
ersatzmitteln
Praxis 58, 103-108 (1969)
110. LUNDGAARD-HANSEN, P.: Treatment of shock with
dextrans and gelatins
Vox Sang. 17, 161-193 (1969)
111. LÜSCHER, E.F., B.TSCHIRREN: Nebeneffekte von Plasma-
Expandern
Anaesthesist 9, 211 (1960)

112. LUTZ, H.: Experimentelle Untersuchungen über den Volumeneffekt kolloidaler Infusionsmittel auf der Basis von Dextran und Gelatine
Z. prakt. Anaesth. 2, 40 (1967)
113. LUTZ, H.: Plasmaersatzmittel
Stuttgart, Thieme (1969)
114. LUTZ, H., O.HALLWACHS: Changes in renal function after shock and volume replacement with various plasma substitutes
Bibl. haemat. 33, 398-403 (1969)
115. LUTZ, H.: Eigenschaften der künstlichen Kolloide
In: Akute Volumen- und Substitutionsmstherapie
Workshop Tirmendorfer Strand 1971
München, J.F.Lehmann (1971) 95
116. MAILLOUX, L., C.D.SWARTZ, R.CAPLESI, R.E.MI, G.ONESTI, O.RAMIREZ, A.N.BREST: Acute renal failure after administration of low molecular weight dextran
New Eng. J. Med. 277, 1113-1118 (1967)
117. PATHESON, W.A., DIOI, P.: Renal failure after the administration of dextran 40
Surg. Gyn. Obstet. 131, 661-668 (1970)
118. LAUNSBACH, A.B., S.O..ADDEN, H.LATTA: Light and electron microscopic changes in proximal tubules of rats after administration of glucose, mannitol, sucrose or dextran
Lab. Invest. 11, 421-432 (1962)
119. MAYCOCK, W.D'A.: The infusion of dextran solution
Lancet I, 1081 (1952)
120. MAYCOCK, W.D'A., C.R.RICKETTS: Stability of dextran during prolonged storage
Nature 192, 174 (1961)
121. MAYCOCK, W.D'A., C.R.RICKETTS: Stability of dextran during prolonged storage
Nature 213, 88 (1967)

122. MICHELSON, E.: Anaphylactic reaction to dextran
New Engl. J. Med. 278, 552 (1968)
123. MORGAN, T.O., J.M.LITTLE, W.A.EVANS: Renal failure
associated with low-molecular-weight-dextran
infusion
Brit. med. J. II, 737-739 (1966)
124. HOWRY, R.W., J.B.LONGLEY, R.C.MILLICAN: Histoche-
mical demonstration of intravenously injected
dextran in kidney and liver of the mouse
J. lab. clin. Med. 39, 211-217 (1952)
125. HOWRY, R.W., R.C.MILLICAN: A histochemical study
of the distribution and fate of dextran in
tissues of the mouse
Amer. J. Patn. 29, 523-545 (1953)
126. MÜLLER, K.H., H.J.SCHOLZ, R.BARTHEL: Blutgerinnungs-
veränderungen durch wiederholte Infusionen von
Plasmasubstituten
Z. Geburtsh. Frauenheilk. 29, 1095-1100 (1963)
127. MURPHY, G.P.: The renal effects of acute hemodilu-
tion with hydroxyethyl starch, dextran or saline
Surg. Gynec. Obstet. 121, 1325-1333 (1965)
128. NAT. ACAD. SCI., NAT. RES. COUNC.: Criteria of
satisfactory plasma volume expanders
Washington, D.C. (1963)
129. NELSON, A.D., L.L.LUSKY: Pathologic changes in
rabbits from repeated injections of PVF or
dextran
Proc. Soc. exp. Biol. 76, 765-767 (1951)
130. NIALI, J.F., J.C.DOYLE: Treatment with dextran 40
Lancet I, 317-318 (1950)
131. NICOLA, A.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur
Wirkung verschiedener Plasmaexpander auf die
Funktion des retikuloendothelialen Systems
Diss. Chir. Uni. Klin. Freiburg i. Br. (1971)
- 132a. ODOR, D.L.: Uptake and transfer of particulate
matter from the peritoneal cavity of the rat
J. Biophys. Biochem. Cytol. 2, 105-109 (1956)

132. NILSSON, I.H., O.EIKEN: Further studies on the effect of dextran of various molecular weight on the coagulation mechanism
Thromb. Diath. haemorrh. 11, 38 (1964)
133. OTT, D.v.: Über den Einfluß der Kochsalzinfusion auf den verbluteten Organismus im Vergleich mit anderen zur Transfusion verwendeten Flüssigkeiten
Virchows Arch. path. Anat. 93, 114 (1883)
134. PERSSON, B.H.: Distribution of dextran in the tissue of rabbits
Nature 170, 716-718 (1952)
135. PERSSON, B.H.: Histochemical studies on the fate of parenterally administered dextran in rabbits I. Demonstration of dextran in tissue sections
Acta Soc. Med. Ups. 57, 411-420 (1952)
136. PERSSON, B.H.: Histochemical studies on the fate of parenterally administered dextran in rabbits II. On the accumulation of dextran within the kidney, liver, leucocytes and reticulo-endothelial system
Acta Soc. Med. Ups. 57, 411-437 (1952)
137. RÖKA, L.: Biochemie des Blutersatzes
Bibl. haemat. 37, 266-278 (1970)
138. ROEHLIS, B.: Histologische Technik
München-Wien, Oldenbourg (1968) 10. Aufl.
139. ROTHMAN, S., ADALSON, E., A.SCHWEDEL, R.D., LANGDELL: Adsorption of carbon-14-dextran to human blood platelets and red cells in vitro
Vox Sang. 2, 104 (1957)
140. ROTTER, W., H.LAPP, H., H. ERDMANN: Pathogenese und morphologisches Substrat des "akuten Nierenversagens" und seine Erholungszeit
Dtsch. med. Wschr. 87, 669-677 (1962)

141. SANDRITTER, W.: Histopathologie
Stuttgart-New York, F.K.Schattauer (19~~69~~ 11
142. SARRE, H., R.KNORR: Führt die sog. osmotische
Nephrose oder Zuckerspeicherniere zur Nieren-
insuffizienz?
Klin. Wschr. 41, 311-317 (1963)
143. SCHNIDT-TOMMÉ, J., A.FAGER, H.H.SCHÖNE: Zur Chemie
eines neuen Plasmaexpanders
Arzneimittelforsch. 12, 378 (1962)
144. SCHULZE, E., H.LÖWE: Speicherung von Dextran in
Leber und Milz der Ratte bei chronischer
Applikation und ihr Einfluß auf Teilfunktionen
dieser Organe
Acta biol. med. german. 18, 517-527 (1967)
145. SCHWARTZKOPFF, W., E.WERG ANN: Zum Verhalten von
Dextran (Macrodex) im Organismus
Anaesthesist 10, 116-125 (1961)
146. SELYE, E., A.SO. OGYI: Various connective-tissue
reactions as influenced by dextrans of
different molecular weight
Ann. Allerg. 26, 1-9 (1968)
147. SHEPARD, D.A.E., L.D.VANDAM: Anaphylaxis asso-
ciated with the use of dextran
Anesthesiology 25, 244-246 (1964)
148. SCOTT, J.S.: Blood coagulation failure in obstetrics
Effects of dextran and plasma
Brit. med. J. II, 290-293 (1955)
149. SIEBERT, G., K.TRAENCKLER, K.LANG: Verhalten der
Nierenmitochondrien nach intravenösen Rohr-
zuckerinjektionen bei Ratten
Naturwissenschaften 41, 460-461 (1954)
150. SIMON, G., F.CHATELAIN, A.FALRIARD: Experimental
nephrosis due to inulin.
Light and electron microscopic studies
Lab. Invest. 13, 1381-1393 (1964)

151. SKINSNES, O.K.: Gelatin nephrosis. Renal tissue changes in man resulting from intravenous administration of gelatin
Surg. Gynec. Obstet. 85, 563-571 (1947)
152. STARLING, E.H.: On the absorption of fluids from the connective tissue spaces
J. Physiol. 19, 312 (1896)
153. THOMPSON, W.L., R.P.WALTON: Persistence of starch derivatives and dextran when infused after hemorrhage
J. Pharmacol. exp. Ther. 136, 125 (1962)
154. THORSEN, G.: Dextran as a plasma substitute
Lancet I, 132-134 (1949)
155. TOURTELOTTE, D.: Modified fluid gelatin as a new plasma expander
V^e Congr. int. Transf. sangu., Paris (1954)
156. TRAENCKNER, K.: Morphologische Nierenveränderungen nach Periton beim Menschen
Frankf. Z. Path. 65, 80-96 (1954)
157. TRAENCKNER, K.: Zur Frage des Schicksals des Dextrans im menschlichen Körper nach histologischen Untersuchungen
Frankf. Z. Path. 65, 390-408 (1954)
158. TRUMP, B.F., D.T.JANIGAN: The pathogenesis of cytologic vacuolization in sucrose nephrosis
Lab. Invest. 11, 395-411 (1962)
159. TURNER, F.P., B.C.BUTLER, M.E.SMITH, J.SCUDDER: Dextran: An experimental plasma substitute
Surg. Gynec. Obstet. 88, 661-675 (1949)
160. VINAZZER, H.: Die postoperative Thrombosebereitschaft
Stuttgart, F.K.Schattauer (1969) 53-56
161. WILMER, H.A.: The mechanism of sucrose damage of the kidney tubules
Amer. J. Physiol. 141, 431-438 (1944)

162. YOLAC, A.B.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Morphologie der Hauptstückepithelien der Mäuseniere nach Injektion von hypertoner Saccharoselösung
Verh. Dtsch. Ges. Path. 43, 235 (1959)
163. ZOLLINGER, H.U.: Allgemeine und spezielle Pathologie
Stuttgart, Thieme (1968) **I 77**

Herrn Prof. Dr. K. Hupe danke ich für die Über-
lassung des Themas.

Herrn Prof. Dr. H. Hamelmann danke ich für die
Möglichkeit, an seiner Klinik arbeiten zu können
und für die Übernahme des Correferates.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

In Hamburg: Bey, Bleichert, Colmant, Dietel, Dräger, Drawert, Ehrengut, Fischer, Fleischer, Fleischhauer, Frischbier. Gadermann, Haug, Harmsen, Heinrich, Heyns, Horstmann, Königk, Kosswig, Kühnau, Lichtenthaeler, Lierse, Malorny, Meyer, Nast, Neuert, Reichel, Roemer, Scheppokat, Schröder, Seifert, Thiele, Wartenberg, Weiss, Winzenried.

In Marburg: Berendes, Bommer, Buchholz, Dölle, Exner, Ganz, Glogner, Graul, Grossmann, Hamelmann, Hamm, Harde wig, Havemann, Heuser, Hildebrandt, Hort, Hupe, Jakob, Koransky, Korb, Linneweh, Lütke, Mannheim, Martini, Milbradt, Oehmig, Pots, Rodeck, Rohen, Schaumlöffel, Schiff, Schleyer, Schmid, Schmitz-Moormann, Seidel, Siegert, Siess, Solcher, Straub, Streicher, Strohmeyer, Voß, Werner.

Lebenslauf

Am 12.10.1945 wurde ich als zweiter Sohn des Kapitänleutnants Rudolf Hoffmann und seiner Frau Irmgard, geb. Duus, in Flensburg geboren.

1952 wurde ich dort eingeschult. 1953 zogen meine Eltern nach Berlin (West) um, wo mein Vater als Verlagsbuchhändler tätig war. Ich besuchte dort die Grundschule zu Berlin-Friedenau und von 1956 an das Gymnasium zu Berlin-Steglitz. Nach einem erneuten Umzug 1962 nach Hamburg wurde ich auf die Gelehrtenschule des Johanneums umgeschult, an der ich 1965 das Abitur ablegte. Im Sommersemester 1965 begann ich das Studium der Medizin an der Universität Hamburg. Nach dem Physikum 1968 setzte ich das Studium an der Philipps-Universität in Marburg fort, wo ich am 23.7.1971 das medizinische Staatsexamen bestand.

In meiner Medizinalassistentenzeit arbeitete ich in der Medizinischen Poliklinik und im Pathologischen Institut der Universität Marburg und in der allgemein-chirurgischen Abteilung der Paracelsus-Klinik in Marl.

Nach meiner Approbation im November 1972 begann ich meine Facharztausbildung am Anaesthesie-Zentrum der Universitätskliniken Marburg. Seit Juni 1974 bin ich an der Anaesthesie-Abteilung des Bundeswehrkrankenhauses Gießen tätig.

Seit Mai 1972 bin ich mit Frau Dr. Marie-Luise Hoffmann, geb. Quast, verheiratet.

